

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



**Rovnice sypání granulátu sorbitolu s přídavkem
stearanu hořečnatého.**

**Flow equation of sorbitol granules with addition
of magnesium stearate.**

Diplomová práce

Hradec Králové 2016

Ondřej Damborský

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

Tímto bych chtěl poděkovat Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové Ph.D. za ochotu a vstřícnost při vedení mé diplomové práce, za podstatné připomínky a veškerou pomoc. Také bych chtěl poděkovat Ing. Haně Hurychové a její pomoci v uskutečnění mé práce a paní Janě Fendrichové za technickou podporu při experimentální části diplomové práce. V neposlední řadě děkuji rodině za podporu při studiu.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Seznam zkratk a symbolů	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část	11
6.1	Použité látky.....	11
6.1.1	Sorbitol.....	11
6.1.2	Stearan hořečnatý.....	12
6.2	Metody granulace.....	15
6.2.1	Obecný přehled	15
6.2.2	Vlhká granulace	15
6.2.3	Fluidní granulace	17
6.2.4	Vysokosmykový versus fluidní granulátor	18
6.2.5	Suchá granulace	19
6.2.6	Tavná granulace.....	20
7	Experimentální část.....	24
7.1	Použité suroviny.....	24
7.2	Použité přístroje	24
7.3	Použité metody.....	24
7.3.1	Měření vlhkosti	24
7.3.2	Analytické sítování	25
7.3.3	Příprava směsí s kluznou látkou	25
7.3.4	Měření sypného úhlu	26
7.3.5	Měření sypné hustoty.....	27
7.3.6	Měření setřesné hustoty	27
7.3.7	Měření rychlosti sypání násypkou	28

7.3.8	Matematický model	29
8	Výsledky	30
9	Diskuse.....	43
10	Závěry	49
11	Použitá literatura	51

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Ondřej Damborský

Název diplomové práce: Rovnice sypání granulátu sorbitolu s přídavkem
stearanu hořečnatého.

Cílem této diplomové práce je studium sypných a konsolidačních vlastností granulátu připraveného vlhkou granulací sorbitolu a jeho velikostních frakcí v rozmezí 0,2 – 0,8 mm a jejich ovlivnění přídavkem kluzné látky stearanu hořečnatého v koncentraci 0,5 % a 1,0 %. Vlastnosti byly sledovány pomocí sypného úhlu, tří druhů sypné hustoty, setřesné hustoty, Hausnerova poměru. Granuláty vykazovaly dobré až přiměřené tokové vlastnosti. Přídavek stearanu hořečnatého rychlost sypání granulátu sorbitolu zvyšuje. Byla sledována hmotnostní rychlost sypání otvorem kónické testovací násypky v závislosti na velikosti částic a průměru otvoru. S rostoucí velikostí částic se rychlost sypání snižuje, zatímco průměr otvoru měl opačný efekt. Závislost rychlosti sypání na průměru otvoru násypky byla modelována mocninnou rovnicí Jones-Pilpel. Při využití aktuálních parametrů se přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání pohybovala přibližně v rozmezí 2 – 4 %.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Pharmaceutical technology
Consultant:	Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Student:	Ondřej Damborský
Title of Thesis:	Flow equation of sorbitol granules with addition of magnesium stearate.

The aim of this thesis is to study particulate built and consolidation properties of the granulate prepared by wet granulation of sorbitol and its size fractions in the range of 0,2 – 0,8 mm and its influence of adding lubricate magnesium stearate 0.5% and 1.0%. The properties were studied by the angle of repose, the three kinds of bulk density, tap density, the Hausner ratio. The granules showed adequate to good flow properties. The addition of magnesium stearate flow increases the rate through the granulate sorbitol. Mass flow rate through the orifice the conical hopper of the test depending on the particle size and hole diameter were monitored. With increasing particle size the rate of pouring decreases, while the diameter of the hole had the opposite effect. Dependence of the flow rate to the average of the opening of the hopper was modeled by a power equation Jones-Pilpel. When using the current parameters with accuracy reverse estimate of the flow rate ranged between approximately 2 – 4%.

3 Zadání

Cílem diplomové práce je v teoretické části vypracovat literární rešerši zaměřenou na charakterizaci sorbitolu a stearanu hořečnatého a granulační metody.

V experimentální části budou sledovány sypné a konsolidační vlastnosti granulátu sorbitolu a jeho velikostních frakcí a jejich změny přidavkem kluzné látky stearanu hořečnatého v koncentraci 0,5 % a 1,0 %. Bude monitorována hmotnostní rychlost sypání otvorem kónické testovací násypky v závislosti na velikosti částic a průměru otvoru. Závislost rychlosti sypání na průměru otvoru násypky bude modelována mocninnou rovnicí Jones-Pilpel. Vyjádřením průměrné procentuální odchylky bude formulována přesnost zpětného odhadu rychlosti sypání z aktuálních parametrů rovnice.

4 Seznam zkratek a symbolů

zkratka	jednotka	význam
WG	-	vlhká granulace (wet granulation)
MS	-	sorbitol (Merisorb 200)
St	-	stearan hořečnatý
x	mm	geometrický průměr
AOR	°	sypný úhel
h	mm	výška kužele
r	mm	poloměr základny
V	ml	objem kužele
m	g	hmotnost
d _p	g/ml	sypná hustota z kužele
d _b	g/ml	sypná hustota (Scott volumeter)
d _c	g/ml	sypná hustota v odměrném válci
d _t	g/ml	setřesná hustota
CI	-	index stlačitelnosti (compressibility index)
HR	-	Hausnerův poměr (Hausner ratio)
V ₀	ml	zdánlivý objem před sklepaním
V ₁₂₅₀	ml	setřesný objem
Q	g/s	rychlost sypání
D	cm	průměr otvoru násypky
A	-	parametr rovnice Jones-Pilpel
n	-	převrácená hodnota exponentu rovnice Jones-Pilpel

5 Úvod

Tokové vlastnosti sypkých materiálů jsou podstatným faktorem hrajícím ve farmaceutické technologii granulátů významnou roli. Právě z hlediska plynulosti, jednoduchosti a spolehlivosti či kvality výroby je zpracování práškových směsí do granulovaných částic nevyhnutelné. Mapování charakteru tokových vlastností u různých surovin má proto své místo a opodstatnění.

Předmětem zkoumání ve farmaceutické technologii je oprávněně i vztah mezi tokovými vlastnostmi a velikostí částic. Neplatí totiž vždy úplně předpoklad, že čím větší částice, tím lepší sypný charakter.

6 Teoretická část

6.1 Použité látky

6.1.1 Sorbitol

Sorbitol je široce používán jako pomocná látka ve farmaceutických přípravcích a značně se také uplatňuje u kosmetických a potravinářských výrobků. Jedná se o šestiuhlíkatý cukerný alkohol blízký mannose, nazývaný také jako D-glucitol a je zároveň izomerem mannitolu.¹

Je bílým nebo téměř bezbarvým krystalickým práškem bez stop zápachu.¹ Existují čtyři krystalické polymorfní formy sorbitolu (alfa, beta, gama a delta) a také forma amorfní. Nejstabilnější je forma gama a má nejlepší vlastnosti pro kompresi. Tabletovací vlastnosti sorbitolu jsou totiž závislé na struktuře částic, distribuci velikosti částic a sypné hustotě.² Je dostupný ve formě granulí, vloček nebo pelet, které mají tendenci ke spékání menší oproti formám práškovým a vykazují potřebný kompresní charakter. Sorbitol dosahuje přibližně 50-60% sladkosti sacharosy.¹

Využívá se jako plnivo v tabletách připravených buď vlhkou granulací, nebo přímým lisováním. Toho lze využít i u žvýkacích tablet vzhledem ke své příjemně sladké chuti a chladivému efektu. Výzkum se zabýval sorbitolem i u rychle se rozpadajících tablet a pelet, a suchého typu inhalátorů. Bylo u něj prokázáno zvýšení pevnosti gelu methylcelulosity. Je aplikovatelný také u tobolek jako změkčovaadlo pro želatinu, a jako změkčovaadlo u filmotvorných látek. Sorbitol je diabetiky lépe snášen než sacharosa, proto své uplatnění nachází mj. v tekutých přípravcích bez cukru, například u rostlinných přípravků, vitamínů a antacidových suspenzí. Kromě toho se používá jako pomocná látka v tekutých parenterálních biologických přípravcích. In vitro bylo prokázáno, že je vhodným nosičem pro zvýšení rychlosti rozpouštění indomethacinu. U sirupů je účinný v prevenci krystalizace v místě uzavěru lahví. Sorbitol se dále osvědčil v injekčních a topických přípravcích.¹

Sorbitol je chemicky relativně inertní a je kompatibilní s většinou pomocných látek. Sypký materiál je ovšem hygroskopický a je třeba ho skladovat ve vzduchotěsné nádobě na chladném a suchém místě.¹ Bylo zjištěno, že zvyšuje rychlost degradace penicilinu v neutrálních a vodných roztocích.³

Průmyslově se sorbitol vyrábí vysokotlakou katalytickou hydrogenací glukosy. Katalyzátorem je nejčastěji nikl a reakce probíhá při teplotě 120-160°C.⁴ Další možností je elektrolytická redukce glukosy a kukuřičného sirupu. Je-li cukrová třtina nebo cukrová řepa využita jako zdroj, tak před hydrogenací je disacharid hydrolyzován na glukosu a fruktosu.¹ Uvádí se, že výroba suchého sorbitolu je možná ze tří různých šestiuhlíkatých cukrů, kterými jsou glukosa, sorbosa a fruktosa. První dva zmíněné poskytují sorbitol na rozdíl od fruktosy, která dává reakcí sorbitol i mannitol.⁴

Několik různých stupňů sorbitolu s rozdílnou polymorfní formou, velikostí částic a dalšími fyzikálními vlastnostmi jsou komerčně dostupné, např. *Neosorb*.⁵ Sorbitol je k dispozici také v kapalně podobě. Jedná se o vodný roztok hydrogenovaného, částečně hydrolyzovaného škrobu. Také jsou vyráběny zčásti dehydratované roztoky sorbitolu a to neúplným odstraněním vody z jeho kapalně formy.¹ Rztok sorbitolu *Sorbo* (Corn Products Specialty Ingredients) se používá jako plnidlo, sladidlo a zvlhčovač.⁶ *Sorbitol Speciální* (SPI Pharma) je nekystalizující polyolový roztok používaný pro měkké želatinové kapsle.⁷

Studie ukázala, že sorbitol může ovlivnit biodostupnost léčiv a to zvýšením motility a gastrointestinálního influxu tekutiny, což snižuje čas nezbytný pro vstřebávání léku. Může toho být využito např. v případě otrav.⁸

Jeho výhodou je také to, že není snadno fermentován orálními mikroorganismy a má malý vliv na pH zubního plaku; obecně je známo, že chrání před zubním kazem.⁹ Sorbitol se může uplatnit také analyticky jako marker pro stanovení jaterního průtoku krve,¹⁰ a terapeuticky jako osmotické laxativum.¹

6.1.2 Stearan hořečnatý

Účelem kluzné látky je snížení tření a toho je dosaženo jejím vložením a vytvořením tzv. filmu mezi dvěma kluznými plochami, což vede k jejímu oddělení. Stearan hořečnatý je u tablet zdaleka nejčastěji používanou kluznou látkou a svou efektivitu vykazuje již při nízkých koncentracích 0,25-0,5%. Jedná se o sloučeninu hořčíku se směsí pevných organických kyselin, konkrétněji jde o hořečnatou sůl tvořenou stearanem a palmitanem hořečnatým v různých poměrech. Není proto překvapující, že taková směs může vykazovat variabilitu ve svých chemických, fyzikálních a kluzných vlastnostech.¹¹

Stearan hořečnatý je široce využíván v kosmetice, potravinářství a farmaceutických přípravcích. Jedná se o lehký bílý, velmi jemný, vysrážený nebo mletý, nehmatatelný prášek o nízké sypné hustotě, slabě zapáchající po kyselině stearové a má charakteristickou chuť. Prášek je přilnavý k pokožce a mastný na dotek. Je stabilní a měl by být uchováván ve vzduchotěsné nádobě na chladném a suchém místě. Byla totiž zjištěna existence různých krystalických forem stearanu hořečnatého a zatím, co hydratované formy jsou v přítomnosti vlhkosti stabilní, bezvodá forma vlhkost absorbuje a při vyšší vlhkosti podléhá rehydrataci.¹²

Příprava spočívá v interakci vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo interakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšených teplot.¹²

Obecně se považuje za netoxický, nicméně orální užití většího množství může vyvolat projímavý účinek nebo podráždění sliznice.¹² Výsledky hodnocení toxicity stearanu hořečnatého u potkanů ovšem ukázaly, že nedráždí pokožku a při perorálním nebo inhalačním podání toxický není.¹³ Nebylo prokázáno ani to, že je karcinogenní, když byl implantován do močového měchýře myši.¹⁴

Fyzikální vlastnosti stearanu hořečnatého mohou být odlišné vzhledem k různým výrobcům, neboť vlastnosti prášku jsou ovlivněny výrobními proměnnými.¹² Byly studovány tři šarže o rozdílném specifickém povrchu. Zjistilo se, že pokud byla daná šarže stearanu hořečnatého přítomna v určitém místě lékové formy ve stejné koncentraci, jejich vlastnosti byly v drtivé většině téměř totožné. Takové zjištění směřovalo k návrhu, že by měl být brán více ohled na specifický povrch částic místo neustálého zvyšování koncentrace. Totiž nejdůležitějšími vlastnostmi související s chováním stearanu hořečnatého v lékové formě jsou jeho specifický povrch a velikost částic.¹¹

Jeho charakter vede ke snížení stlačitelnosti, smáčivosti a prodloužení rozpadového a rozpouštěcího času.¹¹ Právě hydrofobní povaha zpomaluje rozpouštění léčiva z pevné dávkové formy. V takových přípravcích se proto používá jeho nejnižší možná koncentrace a v některých případech se taková věc řeší přidavkem vysoce bobtnajícího rozvolňovadla v dané lékové formě.¹² Existují důkazy, které naznačují, že hydrofobní vlastnosti stearanu hořečnatého se mohou lišit od šarže k šarži v důsledku přítomnosti ve vodě rozpustných, povrchově aktivních nečistot jako je např. stearan sodný.¹⁵

Vliv koncentrace stearanu hořečnatého a doby mísení směsi se stearem hořečnatým na jednotnost obsahu účinné látky ve směsi byl studován na modelu obsahující laktosu a kyselinu acetylsalicylovou. Tento model vykazoval přítomnost interakce a při dané koncentraci stearanu hořečnatého došlo k výraznému snížení obsahu rovnoměrnosti kyseliny acetylsalicylové, tak jako zvýšením doby mísení směsi se stearem hořečnatým.¹⁶ Z tohoto důvodu nemůže být použit ve výrobcích obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, některé vitamíny a většinu alkalických solí.¹²

6.2 Metody granulace

6.2.1 Obecný přehled

Granulát se zpravidla připravuje shlukováním neboli agregací jemnějších částic prášku, který má jako samostatná léková forma malý význam. Uplatňuje se hlavně jako meziprodukt pro přípravu tablet nebo plnění kapslí. Lze říci, že je vyráběn prostřednictvím smíchání, agregace smíchaných částic prášku vlhčením, tlakem nebo zahříváním, sušení vlhkého granulátu a klasifikace proséváním.¹⁷

Znaky granulovaného produktu jsou řízeny designem složení (výběr přiváděného prášku a vlastností pojiva) a procesním plánem (volba typu granulátoru a provozních parametrů). Mezi některé požadované vlastnosti granulovaných částic patří snížená prašnost minimalizující riziko ztrát, inhalace a exploze; lepší tokové vlastnosti a manipulace, což usnadňuje řízení měření; vyšší sypná hustota; řízená rychlost rozpouštění; a hromadné mísení částic, které by se jinak během manipulace oddělily. Částice granulátu si zpravidla udržují vysoký podíl povrchové plochy částic původních, což je užitečné u lékových forem zahrnující katalyzátory, a které vyžadují rozpouštění.¹⁸

Z některých výhod granulátu oproti prášku lze uvést, že proudí více rovnoměrně a volněji. Má také vyšší schopnost komprese a především menší specifický povrch, díky čemuž je fyzikálně i chemicky stabilnější. Ve srovnání s některými prášky je granulát snáz smáčen rozpouštědlem a je tedy výhodný při výrobě roztoků. Částice granulátu přináší stejnoměrnost velikosti částic, tedy stejnoměrnost obsahu.¹⁹

Nicméně i přes její široké využití, ekonomickou důležitost a téměř 50 let výzkumu, granulace zůstala v praxi přesto více uměním než vědou. Neexistuje totiž žádná oficiální metodika pro koncepci nebo chod granulačních procesů.¹⁸

6.2.2 Vlhká granulace

Nejpoužívanější granulační technikou je právě vlhká granulace, protože jí náleží nejméně omezení a vede nejjistěji ke granulátu s požadovanými vlastnostmi. Touto metodou se nechávají granulovat prakticky všechny substance kromě těch, které jsou citlivé na vlhkost.¹⁷

Je populární díky vysoké pravděpodobnosti, že granulát bude splňovat všechny fyzikální požadavky pro správnou kompresi tablet. Hlavní nevýhodou je počet jednotlivých kroků (vážení, mísení, granulace, screening vlhké hmoty, sušení, suchý screening, přidání kluzné látky a následná komprese), stejně jako čas a práce potřebná k samotnému provedení.²⁰

Pro granulaci se s velkou oblibou používají vysokorychlostní granulátory s vysokým smykem, tzv. vysokosmykové a k dispozici je celá škála velikostí. Zpracování na těchto strojích je oproti běžným granulátorům zpravidla rychlejší, ovšem kontrola nad procesem je náročná. K získání širokého uplatnění v průmyslu má dobře našlápnuto také fluidní granulace, ale u obou metod je zapotřebí mírných úprav.²⁰

Vlhčiva či pojiva jsou k prášku přidávány za stálého míchání. Prášková hmota se smáčí do doby, dokud nemá konzistenci vlhkého sněhu.²⁰ Přebytečné navlhčení často vede ke granulátu, jehož částice jsou pro tabletování velmi tvrdé a v opačném případě vzniká granulát o moc měkkých částicích s tendencí se rozpadat.¹⁹

U granulátů s vlhčivem se jako vlhčivo používá např. voda, směs vody a ethanolu, ale také isopropanol nebo methanol. Předpokladem pro přípravu takových granulátů je rozpustnost alespoň části granulovaných látek v kapalině. Na povrchu částic se tak tvoří koncentrovaný roztok, který vykazuje jistou přilnavost a přispívá ke vzniku vazeb mezi částicemi prášku. Odpařením vlhčiva z granulátu vzniká na svrchní ploše částic pevný povlak neboli krusta.²¹

Jako pojiva se u granulátů s pojivem uplatňují vodné roztoky polymerů s lepivými vlastnostmi. Lze je rozdělit na škroby, polyvinylpyrrolidon (PVP), želatina a ethery celulosy. Škroby (kukuřičný, pšeničný, bramborový, pregelatinizovaný) jsou vhodné jako 10-25% zředěné slizy, polyvinylpyrrolidon jako 1-5% roztok a želatina jako 2-20% roztok. Největší význam mají ethery celulosy: hydroxyethylcelulosa, methylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosy a ethylcelulosa. Ty se používají jako 1-6% vodné roztoky.²¹

Po agregaci prášku vlhčením se hmota do jisté míry rozmělní a vznikají tak částice granulátu. Vlhká hmota se proto v každém případě manuálně či strojově protlačí skrz síto nebo děrované kotouče.²¹ Typ kovového síta musí být vždy zvolen tak, aby nedocházelo k negativnímu vlivu na účinnost složek prostřednictvím interakce (např.

stabilita kyseliny askorbové je ohrožena nežádoucím působením byt' malého množství mědi, proto se musí dbát na to, aby nedošlo ke kontaktu s mědí nebo slitinou mědi).²⁰ Dále se granulát rozprostře do tenké vrstvy a suší se při maximální teplotě 40°C. Sušení tedy probíhá na vzduchu, např. pomocí infračerveného záření, mikrovln nebo ventilátorů, často prostřednictvím sušících či vakuově sušících skříní. Rychlost sušení závisí na porositě částic. Po usušení vlhkého granulátu vznikají ztvrdlé spojovací můstky mezi agregovanými primárními částicemi.²¹

Po usušení je kluzná látka přidávána ve formě jemného prášku. Vzhledem k tomu, že je žádoucí pro každou částici granulátu řádné pokrytí kluznou látkou, míchá se s ní granulát velmi opatrně, nejlépe v mísícím zařízení s charakterem přepadávání. Šetrný průběh je důležitý pro dodržení jednotné velikosti částic a zajištění tak rovnoměrného přívodu granulátu do matrice a tím snížení rizika vzniku rozdílů ve výsledné hmotnosti a hustotě.²⁰

6.2.3 Fluidní granulace

V poslední době mají svůj význam obzvlášť metody, při kterých je mísení, navlhčení a sušení součástí jedné výrobní operace.²¹ Hlavním přínosem je rychlá granulace a krátká doba sušení suspendovaných částic. Dvě hlavní firmy, které se podílely na této technologii, jsou Glatt a Aeromatic (nyní NIRO). Vyvinutá konstrukce těchto zařízení je v podstatě stejná u obou společností.²⁰

Během fluidní granulace jsou částice drženy stoupajícím proudem vzduchu ve vznosu a postříkovány granulačním roztokem nebo suspenzí, čímž dochází k jejich potažení a následným horkým prouděním se zmíněné granulační složky odpaří. Díky vzájemnému kontaktu se částice přetváří do aglomerátů, které se neustálým srážením seskupují s dalšími, zakulacují se a hromadí se tak do té doby, kdy jsou zpracovány všechny jednotlivé částice. Až dosáhnou částice granulátu určité velikosti, padají dolů. Celý proces je optimalizován na základě měření teploty a vlhkosti vstupního i výstupního vzduchu a detekce rychlosti jeho proudění. Bylo zjištěno, že právě teplota je nejdůležitější výrobní proměnnou.²¹

Rychlost přidávání pojiva, teplota ve vrstvě částic, vlhkost a teplota okolního vzduchu, všechny tyto zmíněné faktory hrají důležitou roli ve kvalitě a provedení finálního produktu. Mnoho vědců tvrdí, že je tato metoda rozšířením metody vlhké granulace,

neboť s ní má mnoho společné. Kdo však vyvinul systém ve fluidní vrstvě, ví velice jistě, že mnohé provozní parametry jsou poněkud složitější. Kromě použití tohoto postupu v přípravě granulátu byla tato technika navržena pro potahování pevných částic a to jako prostředek ke zlepšení tokových vlastností u částic malých.²⁰

Za zmínku stojí také to, že pohyb materiálu je ve fluidní vrstvě přirozeně velice heterogenní. Suroviny ke granulaci jsou totiž často složeny z odlišných látek s různými hustotami a některými dalšími rozmanitými fyzikálními vlastnostmi.¹⁷

Tokové vlastnosti takto připravených granulátů jsou většinou velice dobré, že mohou být přímo použity k tabletování. Na druhou stranu za nevýhodu této metody je považována příliš nízká stlačitelnost materiálu.²¹ U zpracování objemnějších směsí, které musí být stlačeny silněji, je proto metoda fluidní granulace méně vhodná.¹⁷

Metoda fluidní granulace je rychlý racionální proces, protože jednotlivé kroky probíhají v jednom přístroji (míchání, postřik částic prášku a samotná granulace, sušení). Pro průmyslovou výrobu granulátu se používají především tři z těchto uvedených granulčních technik, a sice vlhká granulace, fluidní granulace a suchá granulace.¹⁷

Vůbec první, plně automatizované, počítačem řízené zařízení pro výrobu tablet vlastnila společnost Merck a celý proces byl založen na způsobu vlhké granulace. Počítačový systém zvažil jednotlivé složky, smísil je, zgranuloval, vysušil, přidal kluznou látku a připravil tak jednotný granulát o specifické velikosti a distribuci velikosti částic. Řídil mj. míru stlačení materiálu do tablet s náročnou přesností pro tloušťku, hmotnost a tvrdost. Nicméně vzhledem k rychlému technickému vývoji je již minulostí. Dnes se mnoho výrobních operací zaměřuje na monitorovaný provoz různých tabletovacích strojů a granulátorů.²⁰

Dodavatelé zařízení ve většině případů úzce spolupracují s jednotlivými farmaceutickými společnostmi při navrhování specializovaných a jedinečných systémů.²⁰

6.2.4 Vysokosmykový versus fluidní granulátor

Kvalitou surovin počínaje a granulací, sušením a tabletováním konče; existuje celá řada různých proměnných, které ovlivňují jak průběh tabletování, tak i kvalitu získaných tablet.²²

Je známo, že vyšší intenzita míchání ve vysokosmykovém granulátoru vede k více vyhlazeným částicím granulátu, kdežto ty, které jsou připravené ve fluidních granulátorech (tedy za nízkosmykových podmínek) jsou porézní. Zatímco provoz prvně zmíněných zařízení je poměrně jednoduchý, ty fluidní vlastní několik důležitých parametrů, které je třeba pečlivě sledovat, neboť mají významný dopad na výsledný produkt a často formují jeho vlastnosti.²²

I velikost rozptýlených kapek roztoku pojiva hraje během granulace ve fluidní vrstvě velmi důležitou úlohu a závisí především na samotné viskozitě. Pokud k nadměrnému odpařování pojivové kapaliny dochází kvůli vysoké rychlosti přiváděného vzduchu a/nebo jeho vysoké teplotě, a rychlost toku přiváděné kapaliny je nízká, obsah vlhkosti bude v práškové vrstvě zanedbatelný. V případě převlhčení vrstvy nastává rychlá defluidizace a v opačné situaci ke granulaci vůbec nedojde. Vysokosmykové granulátory o vyšší intenzitě míchání však přispívají k dostatečnému rozptýlení kapaliny a velikost kapiček má jen malý vliv na velikost částic granulátu.²²

6.2.5 Suchá granulace

Pokud mají být v tabletě obsaženy látky citlivé na vlhkost nebo nezpůsobivé k odolávání zvýšených teplot během sušení a přítomné přísady mají dostatečně přirozené vazebné či kohezivní vlastnosti, k výrobě granulátu může být využito metody suché granulace. Je eliminováno několik kroků, ale stále zahrnuje vážení, mísení, drcení na částice granulátu, suchý screening, přidání kluzných látek a komprese. V případě, že práškový materiál obsahuje značné množství vzduchu, musí být pod tlakem tento vzduch odstraněn.²⁰

Prášek je tedy přiváděn trychtýřem k válcovému lisu, kterým je stlačen a v následujícím kroku rozdrcen na částice granulátu, např. protisměrným pohybem rotujících lopatek nebo jemnozrnným granulátorem. Tok materiálu mezi válce může pohánět šnekové zařízení.²¹ Vystupující produkt z lisu je tedy drcen přes síto o požadované velikosti ok buď ručně, nebo u většího množství prostřednictvím drtícího mlýna. Zbývající kluzná látka se přidá ke granulátu, opatrně se smísí a materiál se vylišuje do tablet.²⁰

Metoda nachází v průmyslu široké uplatnění. Výhodami suché granulace oproti vlhké jsou nižší časová náročnost, nižší riziko působení vlhkosti na hydrolýzu citlivé látky,

žádná nutnost zpracování rozpouštědly a žádný energetický výdej na sušení. Právě zpracování organickými rozpouštědly (ethanol, isopropanol) je velmi nákladné. Přesto je ale třeba dát pozor u termolabilních látek, které mohou být poškozeny lokálním zahřátím při stlačení.²¹

Mezi negativní stránky suché granulace patří tvorba relativně velkého množství prachu a zhoršení částicových vlastností týkajících se stlačitelnosti.²³

Jak už bylo řečeno, tento způsob granulace se volí hlavně v případě, kdy je léčivo nebo jiné látky nemožné zpracovat vlhkou cestou a to kvůli jejich degradaci vlhkými podmínkami nebo zvýšenou teplotou při sušení. Kyselina acetylsalicylová se takovým způsobem do tablet připravuje běžně, neboť je náchylný k hydrolýze.¹⁹ Dalšími příklady kromě kyseliny acetylsalicylové jsou paracetamol, thiamin hydrochlorid, kyselina askorbová nebo hydroxid hořečnatý a další antacida.²⁰ Podobným příkladem jsou i deriváty penicilinu.¹⁷

Musí být splněn i předpoklad dostatečně stlačitelné, dobře tvárné práškové směsi a za zmínku stojí také to, že je metoda aplikovatelná pouze tehdy, kdy není u účinných látek vlivem vysokého tlaku změněna jejich stabilita (např. enzymy, metastabilní krystalické modifikace atd.).¹⁷

Bacher a kol. se zaměřili na částice granulátu vyrobené vlhkou a suchou granulací. Jejich cílem bylo tyto částice charakterizovat a porovnat tak jejich stlačitelnost a schopnost komprese. Částice granulátu byly složeny ze tří různých morfologických forem uhličitanu vápenatého a dvou velikostí částic sorbitolu.²³

Vliv morfologie primárních částic granulátu na stlačitelnost byl prokázán. Zjistilo se, že suchou granulací byly zhotoveny spíše nepravidelné částice s vyšší hustotou oproti tradiční vlhké granulaci prostřednictvím vysokosmykového granulátoru. Všechny částice granulátu měly tokové vlastnosti umožňující kompresi na rotačním tabletovacím lisu. Částice zpracované vlhkou granulací ovšem vykazovaly lepší stlačitelnost, než částice získané granulací suchou.²³

6.2.6 Tavná granulace

Ve farmaceutickém průmyslu roste zájem o využití roztavené hmoty jako pojiva. Na rozdíl od běžné aplikace vodného nebo organické rozpouštědla, zůstává roztavená složka během tavné granulace součástí lékové formy. Nicméně základní principy jsou

poměrně podobné granulaci vlhké s rozpouštědly, ovšem s tou výjimkou, že agregační proces není komplikován odpařováním roztaveného pojiva. Právě shlukování či agregace je jedním z klíčových farmaceutických výrobních postupů týkajících se přeměny jemných pevných částic do větších celků. Vytvořené shluky neboli agregáty částic mají specifickou průměrnou velikost a tvar, lepší tokové vlastnosti a mechanickou pevnost, nižší sypnou hustotu a porozitu, stejně jako modifikovanou rychlost uvolňování léčiva.²⁴

Běžně používaným pojivem potřebným pro agregaci jemných pevných částic je vodné nebo organické rozpouštědlo. Pevné částice jsou drženy pohromadě vazbami této kapaliny, která poskytuje dočasné spojení prostřednictvím kapalných můstků, a následně pevných můstků zbytkové rozpuštěné látky po odpaření rozpouštědla. Pevnost těchto můstků určuje do značné míry sílu suchých agregátů. Pevné můstky mohou být však také vytvořeny při tuhnutí roztaveného materiálu. To je základní podmínka, podle které může být tavitelný materiál využit jako pojivo.²⁴

Tavná granulace je realizována přidáním pojiva do jemných pevných částic a to buď formou roztavené kapaliny, nebo ve stavu pevné látky, která je schopná při procesu tát. Obecně platí, že se pojivo používá v množství 10-30%, s ohledem na jemnost pevných částic. Teploty tání může být dosaženo pomocí externího zdroje tepla nebo tepla vznikajícího interpartikulárním třením vysokorychlostním mícháním. Tavitelné pojivo vhodné pro tavnou granulaci má teplotu tání typicky v rozmezí 50-100°C. Tavitelná pojiva s teplotou tání nižší než 50°C jsou obecně nevhodná a konečné produkty jsou náchylné k tání, měknutí nebo přilepení při manipulaci a skladování. Na druhou stranu, pojiva s vysokou teplotou tání nejsou žádoucí vzhledem k většímu nebezpečí tepelné nestability léčiv.²⁴

Nadměrné teploty potřebné pro zpracování mohou vést k látkové degradaci. Stabilita může být zlepšena přidávkem antioxidantů, které jsou klasifikovány jako preventivní a antioxidanty přerušující radikálové řetězové reakce. První zmíněné brání vzniku a zahájení řetězové reakce volných radikálů. Jedná se o redukční činidla, např. kyselina askorbová, chelatační činidla, jako je edetát disodný (EDTA), a kyselina citronová. Fenoly a aromatické aminy jsou hlavními příklady antioxidantů skupiny druhé. Běžně se používá butylovaný hydroxyanisol, butylovaný hydroxytoluen a vitamín E.²⁵

Tavitelná pojiva mohou být rozdělena do dvou skupin jako hydrofilní a hydrofobní. Příklady hydrofilních pojiv zahrnují polyethylenglykoly či poloxamery používané k přípravě lékových forem s okamžitým uvolňováním. Hydrofobní pojiva zahrnují mastné kyseliny, mastné alkoholy, vosky a glyceridy, což je vhodné naopak u lékových forem s uvolňováním prodlouženým. Bod tání jemných pevných částic by měl být alespoň o 20°C vyšší, než je maximální teplota zpracování, čímž je zabráněno nadměrnému změkčení pevných částic. Fyzikálně-chemické vlastnosti tavitelných pojiv a netavitelných jemných pevných částic mají zásadní vliv na výsledek tavné granulace.²⁴

Směs prášku s daným typem pojiva a léčivem tedy proniká nepřetržitě pomocí násypky specifickým otvorem do šnekového extruderu směrem k vytlačovací hlavě. Šnekový extruder má obvykle elektricky ovládané topné zařízení, které je nastaveno tak, že se nejvyšší teploty dosahuje v závěrečné části u vytlačovací hlavy. Pojivo je tak na konci šnekového zařízení zcela roztaveno a následně vytrysknuto. Okamžitým tuhnutím hmoty vznikají vlákna, která jsou rozdrcena rotujícími lopatkami za tryskovou hlavou. Rozmělňování může probíhat také samostatně.²¹

Rostoucí zájem o tavnou granulaci byl do značné míry přičítán na vrub různých výhod této metody, které nejsou dosažitelné při vlhké granulaci. Tavná granulace je tedy vhodná pro zpracování surovin citlivých na vodu, jako jsou šumivé pomocné látky či hygroskopická léčiva, a to díky vynechání použití buď vodného, nebo organického rozpouštědla. Dále není třeba zařízení pro znovudoplnění pojiva, což vede ke snížení provozních nákladů. Navíc tento proces nevyžaduje fázi sušení, čímž je zkrácena celková doba zpracování.²⁴

Tato technika však neprospívá při zpracování tepelně labilních surovin v důsledku zvýšené teploty. Úspěch byl ovšem zaznamenán u těkavých látek a to díky téměř kompletnímu zamezení jejich úniku odpařováním. Pravděpodobně byl povrch částic granulátu pokryt vrstvou již ztuhlého pojiva.²⁴

Zvolený typ zařízení, výrobní proměnné, geometrie i rychlost rotujících lopatek, konstrukční vlastnosti komory pro zpracování a teplota pláště jsou důležitými faktory ovlivňující kinetiku tavné granulace a charakter vytvořeného granulátu. Reprodukovatelnost stabilního procesu tavné granulace silně závisí na přísném dohledu všech kritických proměnných výroby, zpracování, a v neposlední řadě na

vybavení. Z pohledu výzvy zůstala tavná granulace zajímavou oblastí výzkumu s potenciálem pro praktickou a širší aplikaci ve farmaceutickém průmyslu.²⁴

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Magnesium Stearate - (ACROS ORGANICS, USA)

Sorbitol pro přímé lisování - Merisorb 200 (MS200), (TEREOS SYRAL SAS NESTLE, PHARMACEUTICAL QUALITY, FRANCE)

7.2 Použité přístroje

analyzátor vlhkosti (přesnost $d = 0,001$ g) XM 60 (PRECISA, Švýcarsko)

VIBRATORY SIEVE SHAKER AS 200 BASIC (RETSCH, Německo)

mísicí zařízení CUBE (ERWEKA, Německo)

SCOTT VOLUMETER COPLEY (SOTAX, Velká Británie)

TAPPED DENSITY TESTER (ERWEKA, Německo)

GRANULATE TESTER TYP GT (ERWEKA, Německo)

elektronické váhy (přesnost $d = 0,01$ g) ACCULAB (SARTORIUS, Německo)

analytické váhy (přesnost $d = 0,0001$ g) 1601 A MP8 - 1 (SARTORIUS, Německo)

7.3 Použité metody

Veškerá experimentální měření se uskutečňovala při laboratorní teplotě v rozmezí $23 \pm 2^\circ\text{C}$ a relativní vlhkosti vzduchu $30 \pm 5 \%$.

7.3.1 Měření vlhkosti

Pro měření vlhkosti granulátu jsem použil analyzátor vlhkosti Precisa XM 60 a provedl standardní sušení 1,000 g při 70°C . Jedná se o termogravimetrické stanovení. Sušení probíhalo do doby, dokud automatický režim sušení neukončil. Výsledek byl zaznamenán v procentech s přesností na dvě desetinná místa a vyjadřuje procentuální úbytek vody. Pro každý ze tří připravených granulátů bylo provedeno třikrát měření vlhkosti.

7.3.2 Analytické sítování

Metodou mechanického prosévání jsem rozdělil částice vzorku granulátu sorbitolu (Merisorb 200) podle jejich středního velikostního rozměru. K tomuto rozdělení jsem upotřebil síta 0,710 mm, 0,630 mm, 0,500 mm, 0,400 mm, 0,300 mm a 0,200 mm. Výběr sít jsem zvolil tak, aby bylo dodrženo pokrytí celého rozmezí velikosti částic. Sestavil jsem je se vzrůstajícím stupněm hrubosti směrem nahoru, sestavená sada sít se v řadě měnila s násobkem $\sqrt{2}$ (Ph. Eur.; 2. 9. 38).²⁶

Každé síto bylo zváženo s přesností na 0,01 g. Navážený vzorek granulátu sorbitolu o hmotnosti 50,00g jsem umístil na horní síto, přikryl poklopem a poté ho upevnil pomocí dvou matic. Prosévání jsem prováděl na přístroji Retsch AS 200 při amplitudě 30 po dobu 10 minut. Po 10 minutách jsem každé síto zvážil a zapsal hmotnost jednotlivé složky vzorku. Síta jsem znovu poskládal stejným způsobem a znovu zahájil prosévání při amplitudě 30 po dobu 10 minut. Poté jsem je opět zvážil. Prosévání jsem ukončil, pokud se hmotnost na jednotlivém síti nelišila o více než 5% v porovnání s předchozí naváženou hmotností, jedná se o tzv. koncový bod (Ph. Eur.; 2. 9. 38).²⁶

Jednotlivě získané složky vzorku jsem přesypal do uzavíratelných nádob a každou z nich označil velikostí částic x (mm) jako geometrickým průměrem, který jsem vypočítal z rozmezí použitých sít. Výsledky jsem zapsal do Tabulky 1.

Četnost částic v jednotlivých velikostních frakcích jsem vyjádřil jako histogram (Obr. 1) a z kumulativní četnosti částic jsem určil střední rozměr x_{50} (mm) jako medián a x_{90} (mm) jako rozměr pro 90% podsítného.

7.3.3 Příprava směsí s kluznou látkou

K mísení směsí vzorků granulátu sorbitolu a jeho velikostních frakcí (0,245 mm, 0,346 mm, 0,447 mm, 0,561 mm, 0,669 mm, 0,843 mm) s kluznou látkou stearanem hořečnatým (St) v koncentraci 0,5% a 1,0% jsem použil mísící krychli ERWEKA AR 402.

K naváženému množství vzorku granulátu sorbitolu jsem dodal určité množství stearanu hořečnatého dle požadované koncentrace a směs nasypal do mísící krychle. Mísení jsem prováděl vždy 2,5 minuty a při otáčkách 113 za minutu. Po smísení jsem směsi umístil do suchých uzavíratelných nádob. Všechny směsi byly označeny

obecnou zkratkou WGMS, koncentrací stearanu hořečnatého (St 0,5 % nebo 1,0 %) a velikostí částic x (mm).

Příklad označení směsi: WGMSSt0,5 - 0,245, kde WG označuje granulát (připravený vlhkou granulací), MS znamená Merisorb 200 a St je přidáný stearan hořečnatý v koncentraci 0,5% a 0,245 označuje velikostní frakci. Označení zbylých směsí jsem provedl na stejném principu.

7.3.4 Měření sypného úhlu

K měření sypného úhlu (AOR, angle of repose) jsem použil prototyp zařízení, ve kterém je kužel vršen na vrstvě prášku (Obr. 1).

Před začátkem měření jsem si nejdříve zkontroloval vodorovnou polohu pracovní misky přístroje pomocí vodováhy. Na základnu (misku) s vyvýšeným vnějším okrajem jsem nasypal směs připraveného vzorku granulátu sorbitolu se stearanem hořečnatým a vrstvu opatrně zarovnal. Studovaný vzorek granulátu jsem sypal z nerezové násypky s otvorem 0,6 cm. S násypkou jsem sjel opatrně dolů, aby byla v kontaktu s rovinou nasypané směsi. Poté jsem zapnul digitální měřič a vynuloval ho. Horním závitem jsem otáčel a pohyboval násypkou pomalu vzhůru, aby se rovnoměrně tvořil kužel a nedocházelo k otřesům základny nebo násypky. Po vytvoření rovnoměrného kužele jsem zaznamenal výšku kužele s přesností na 0,01 mm. Celý postup jsem opakoval pětkrát.



Obrázek 1. Navršený kužel prášku

Z výšky kužele h (mm) a poloměru základny r (mm) jsem vypočítal úhel nasypání AOR ($^\circ$). Výsledky jsou uvedeny v Tab. 2 a 3.

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{h}{r} \quad (1)$$

Poté jsem opatrně shrnul celý kužel do předem vytárované misky a zvážil jeho hmotnost s přesností na 0,01 g. Z objemu kužele V (ml) a jeho hmotnosti m (g) jsem určil sypnou hustotu kužele d_p (g/ml).

$$V = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot r^2 \cdot h \quad (2)$$

$$d_p = \frac{m}{V_0} \quad (3)$$

7.3.5 Měření sypné hustoty

Měření jsem prováděl na Scottově volumetru v souladu s pokyny evropského lékopisu (Ph. Eur.; 2. 9. 34).²⁷ Volumetr je sestaven z násypky, síta o velikosti 1,0 mm (nebo 2,0 mm), kazety opatřené čtyřmi skleněnými sklíčky a nálevky, která zajišťuje rovnoměrné nahromadění nasypného materiálu do válcovité nádoby o objemu 25,00 ml.

Před samotným měřením jsem nádobku vytároval. Směs vzorku granulátu sorbitolu se stearanem hořečnatým jsem pomocí lžičky nanášel na sítko s velikostí otvorů 1 mm (případně 2 mm pro frakci 0,843 mm a polydisperzní MS200) umístěné v násypce a nechal jím samovolně protékat, dokud se nádobka pod volumetrem zcela nenaplnila. Přebytek směsi jsem opatrně shrnul kartou, aby nedošlo ke stlačení směsi nebo ztrátám směsi z nádoby. Štětcem jsem očistil i vnější stěny nádoby a zaznamenal hmotnost nádoby s práškem s přesností na 0,1 mg. Obsah nádoby jsem vysypal a měření opakoval stejným způsobem desetkrát.

Vypočítal jsem průměrnou hmotnost prášku m (g) a sypnou hustotu d_b (g/ml), výsledky jsou shrnuty v Tab. 4 a 5.

$$d_b = \frac{m}{V_0} \quad (4)$$

7.3.6 Měření setřesné hustoty

Pro připravené směsi vzorků granulátu sorbitolu a jeho velikostních frakcí (0,245 mm, 0,346 mm, 0,447 mm, 0,561 mm, 0,669 mm, 0,843 mm) s přidanou kluznou látkou stearanem hořečnatým (St) v koncentraci 0,5% a 1,0% jsem měřil setřesnou hustotu d_t (g/ml).

K měření jsem použil přístroj pro stanovení setřesné hustoty (Ph. Eur.; 2. 9. 34)²⁷, který se skládá ze 100 ml válce (děleného po 1 ml), zařízení schopného vykonat během minuty 250 ± 15 klepnutí z výšky $3 \pm 0,2$ mm, pěnového kroužku a kovového jištění. Navážené množství vzorku $m = 50,00$ g (s přesností na 0,01 g) jsem přenesl do suchého odměrného válce tak, aby nedocházelo ke stlačení ani nadměrnému provzdušnění vzorku. Zaznamenal jsem si zdánlivý objem před setřesením V_0 (s přesností na 0,1 ml). Poté jsem odměrný válec upevnil pootočením jištění a pěnovým kroužkem k přístroji. Provedl jsem 10, 100, 500 a 1250 sklepnutí a zaznamenal objemy V_{10} , V_{100} , V_{500} , V_{1250} v mililitrech s přesností na 0,1 ml. V lékopisu je konečný setřesný objem značen jako V_f , v našem případě se jedná o V_{1250} . Vypočítal jsem setřesnou hustotu d_t (g/ml) a sypnou hustotu před setřesením d_c (g/ml). Měření jsem u každého vzorku opakoval desetkrát.

$$d_t = \frac{m}{V_{1250}} \quad (5)$$

$$d_c = \frac{m}{V_0} \quad (6)$$

Naměřené hodnoty objemů v odměrném válci jsem uplatnil při výpočtu indexu stlačitelnosti (CI) a Hausnerova poměru (HR).

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_{1250}}{V_0} \quad (7)$$

$$HR = \frac{V_0}{V_{1250}} \quad (8)$$

7.3.7 Měření rychlosti sypání násypkou

Rychlost sypání jsem měřil pomocí přístroje ERWEKA granulate tester.

Po navážení vzorku o hmotnosti 50,00 g (s přesností na 0,01 g) jsem vzorek nasypal do nerezové kónické násypky o velikosti 200,0 ml. Po stisknutí tlačítka start se vysunula záklopka a vzorek se prosypal násypkou do plastové misky. Zaznamenával jsem si čas v sekundách s přesností na jedno desetinné místo.

Použil jsem 5 velikostí výsypných otvorů a to 0,6 cm, 0,8 cm, 1,0 cm, 1,13 cm a 1,5 cm. U každého otvoru jsem měření opakoval desetkrát.

Vypočítal jsem hmotnostní rychlost sypání Q (g/s). Výsledky jsou uvedeny v Tab. 8 a 9 v závislosti na velikosti částic a na velikosti otvoru násypky. Průběh sypání je zachycen na Obr. 7 a 8.

7.3.8 Matematický model

O tokové vlastnosti a chování částic granulátu se zajímali Jones a Pilpel. Jako matematický model použili rovnici, která může být aplikována jak u jednokomponentních, tak vícekomponentních směsí o doporučené velikosti částic 0,003-0,2 cm.²⁸

Ke zpracování výsledků a popisu závislosti rychlosti sypání Q (g/s) na velikosti otvoru násypky D (cm) byla použita právě rovnice Jones-Pilpel (9).²⁸

$$D = A \cdot \left(\frac{4Q}{\pi \cdot d_b \cdot \sqrt{g}} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (9)$$

- D velikost otvoru (cm)
- A parametr rovnice (bezrozměrná veličina)
- Q rychlost sypání (g/s)
- d_b sypná hustota (g/ml)
- g gravitační zrychlení (m/s^2)
- n parametr rovnice (bezrozměrná veličina)

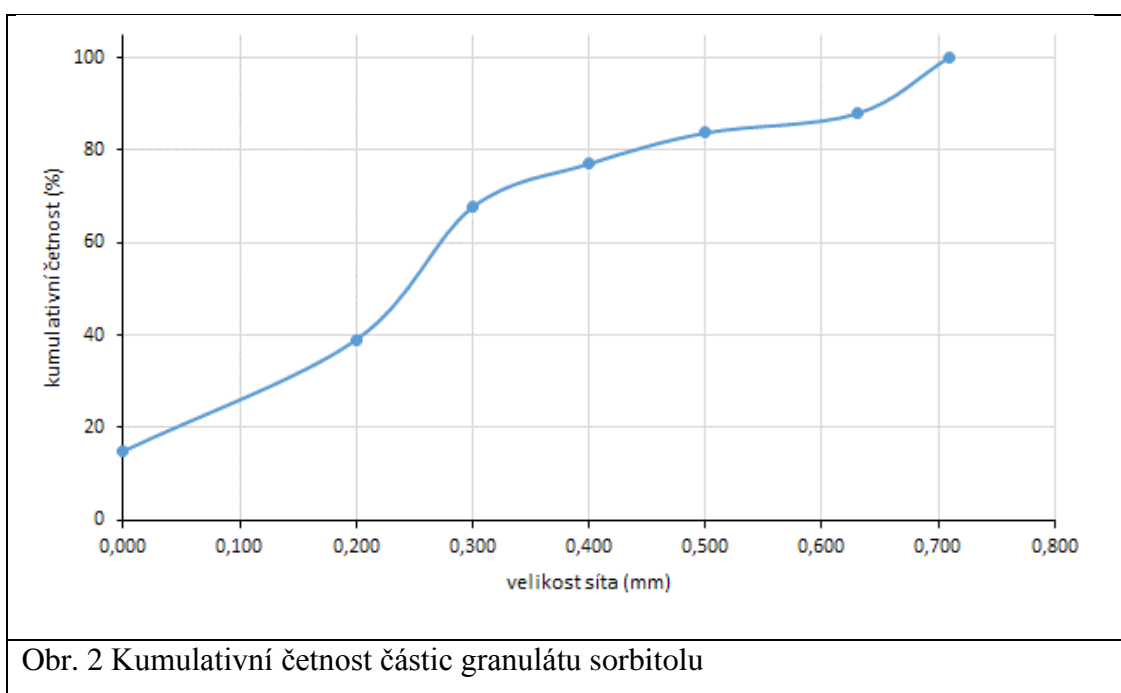
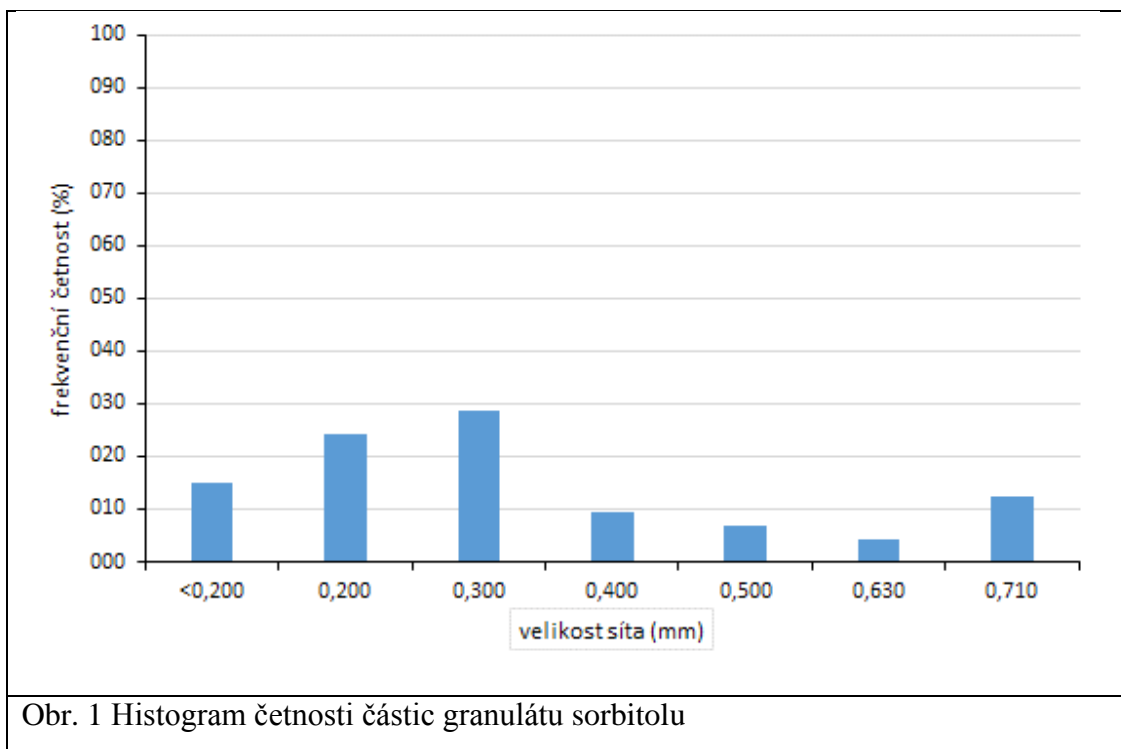
Parametry rovnice Jones Pilpel (9)²⁸ A a n (převrácená hodnota exponentu) byly získány z grafické závislosti mezi komplexní proměnnou ($4Q/\pi \cdot d_b \cdot \sqrt{g}$) a průměrem otvoru násypky D (cm). Oba parametry jsou bezrozměrné. Výsledky jsou dokumentovány v Tab. 10 a 11.

Z rovnice jsem pomocí zjištěných parametrů provedl zpětný odhad rychlosti sypání \hat{Q} (g/s) a vyjádřil přesnost odhadu pomocí průměrné procentuální odchylky Δ (%). Výsledky jsou uvedeny v Tab. 10 a 11.

8 Výsledky

Tab. 1 Hmotnost granulátu sorbitolu (g) zachyceného na sítích při síťové analýze

	Velikost síta (mm)						
	<0,200	0,200	0,300	0,400	0,500	0,630	0,710
1	7,80	12,10	14,16	4,58	3,04	2,05	6,33
2	5,74	11,16	14,58	5,06	3,72	2,38	7,38
3	4,62	9,79	14,31	5,56	4,79	2,72	8,39
4	7,71	10,94	13,64	5,08	3,79	2,27	6,63
5	7,30	11,17	13,65	4,92	3,53	2,38	7,17
6	7,46	12,85	14,94	4,62	3,00	1,88	5,40
7	6,94	12,20	14,63	4,71	3,24	2,10	6,20
8	6,96	12,44	14,77	4,61	3,54	2,11	5,79
9	8,74	13,47	14,56	4,20	2,88	1,68	4,52
10	11,38	14,39	14,05	3,47	1,96	1,12	3,69
součet (g)	74,65	120,51	143,29	46,81	33,49	20,69	61,50
četnost (%)	14,90	24,06	28,60	9,34	6,69	4,13	12,28

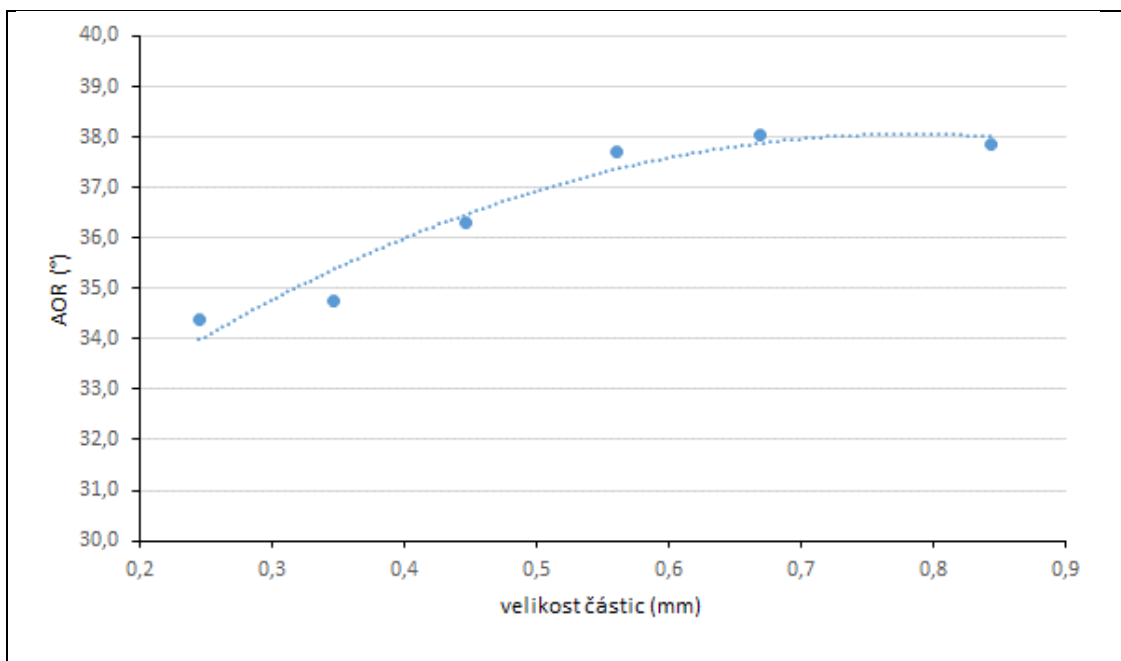


Tab. 2 Sypný úhel AOR (°) a sypná hustota d_p (g/ml) velikostních frakcí granulátu sorbitolu s přidavkem 0,5 % stearanu hořečnatého (St).

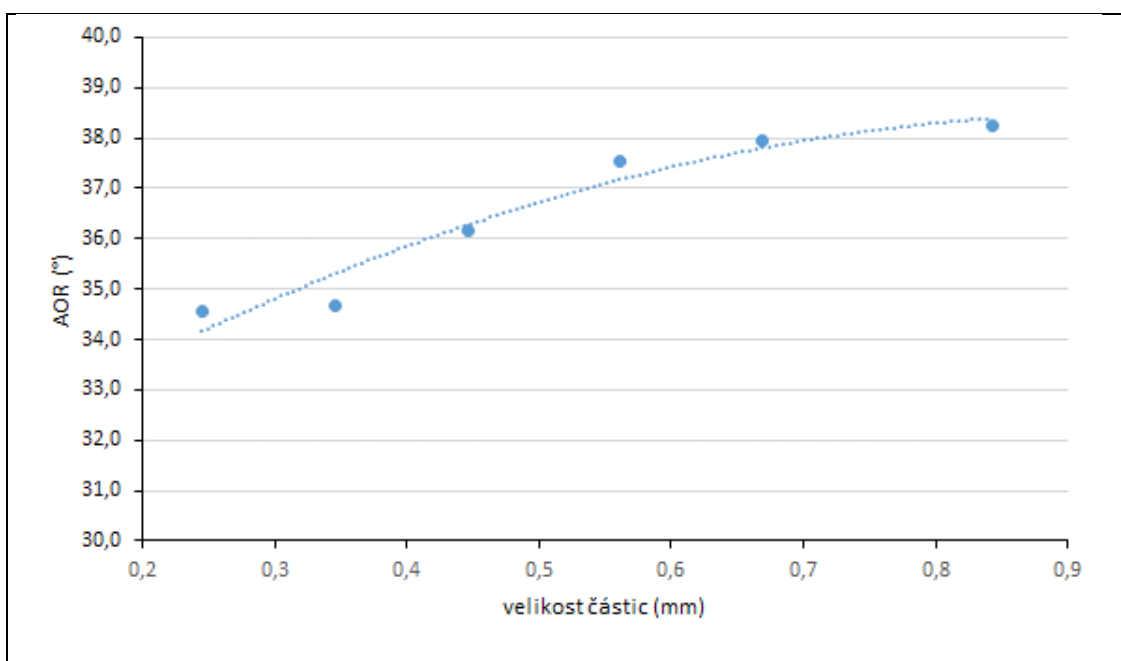
x (mm)	AOR (°)	M (g)	d_p (g/ml)
0,245	34,4	57,30	0,6398
0,346	34,8	57,20	0,6295
0,447	36,3	56,16	0,5841
0,561	37,7	56,98	0,5628
0,669	38,1	58,10	0,5670
0,843	37,9	57,50	0,5651
WGMS	35,9	61,70	0,6520

Tab. 3 Sypný úhel AOR (°) a sypná hustota d_p (g/ml) velikostních frakcí granulátu sorbitolu s přidavkem 1,0 % stearanu hořečnatého (St).

x (mm)	AOR (°)	M (g)	d_p (g/ml)
0,245	34,6	58,16	0,6449
0,346	34,7	55,88	0,6170
0,447	36,2	55,25	0,5775
0,561	37,5	55,91	0,5557
0,669	37,9	57,13	0,5601
0,843	38,3	55,86	0,5410
WGMS	35,4	60,08	0,6454



Obr. 3 Závislost úhlu sypání (AOR) na velikosti částic pro granulát sorbitolu s přídavkem 0,5 % stearanu hořečnatého (St).



Obr. 4 Závislost úhlu sypání (AOR) na velikosti částic pro granulát sorbitolu s přídavkem 1,0 % stearanu hořečnatého (St).

Tab. 4 Výsledky stanovení hmotností a sypné hustoty (Scottův volumetr) d_b (g/ml) granulátu sorbitolu a jeho velikostních frakcí s přidavkem 0,5 % stearanu hořečnatého (St).

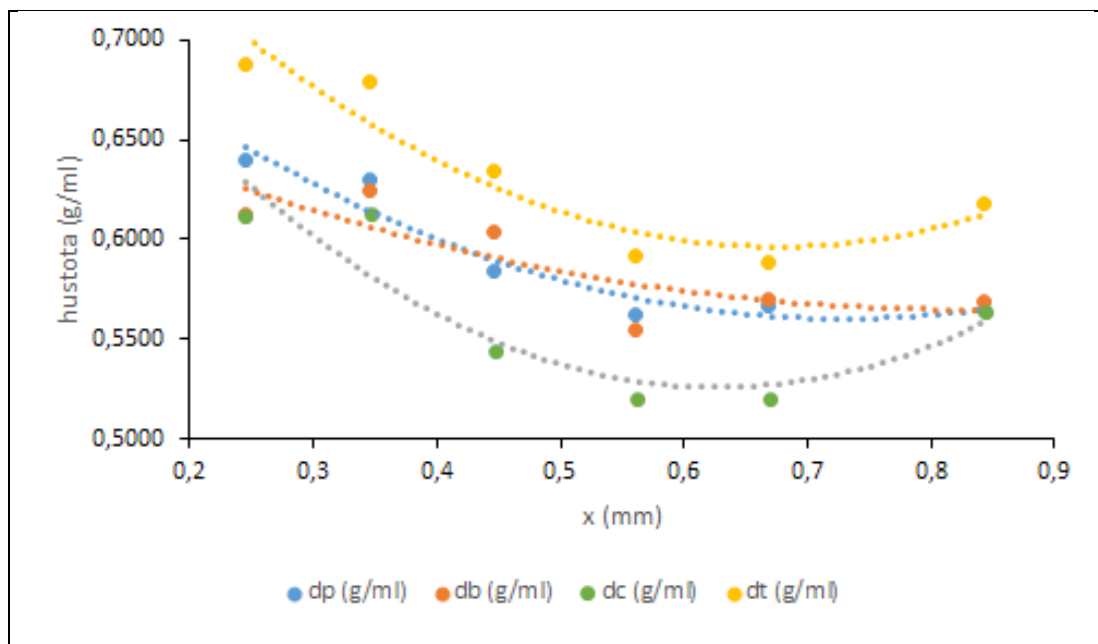
x (mm)	WGMS	0,843	0,669	0,561	0,447	0,346	0,245
1.	16,0022	14,2906	14,5628	14,0518	15,3187	15,7181	15,7342
2.	15,6595	14,4209	14,2567	13,9336	15,0095	15,4277	15,4420
3.	15,8138	14,0875	14,1247	13,8905	15,2710	15,7478	15,5930
4.	15,6179	14,2787	14,1401	13,8941	15,2560	15,6540	15,4862
5.	15,6223	13,8836	14,2798	13,7439	15,0247	15,5323	15,1799
6.	15,6242	14,2670	14,2167	13,5962	14,8905	15,5718	15,0991
7.	15,6834	14,1417	14,1892	13,5642	15,0127	15,6004	15,1240
8.	15,6445	14,1561	14,2105	13,9688	14,8706	15,8267	15,1618
9.	15,5996	14,3476	14,1991	14,0124	15,2236	15,7035	15,0124
10.	15,6153	14,3352	14,2233	13,9944	15,0021	15,4837	15,2200
Ø (g)	15,6883	14,2209	14,2403	13,8650	15,0879	15,6266	15,3053
d_b (g/ml)	0,6275	0,5688	0,5696	0,5546	0,6035	0,6251	0,6122

Tab. 5 Výsledky stanovení hmotností a sypané hustoty (Scottův volumetr) d_b (g/ml) granulátu sorbitolu a jeho velikostních frakcí s přidavkem 1,0 % stearanu hořečnatého (St).

x (mm)	WGMS	0,843	0,669	0,561	0,447	0,346	0,245
1.	15,2282	14,3628	14,6315	14,4307	14,6670	16,1090	15,1107
2.	15,2307	13,8478	14,4882	14,0919	14,3076	15,8684	15,1514
3.	15,2437	14,2854	14,3458	14,2231	14,8327	15,6577	15,1402
4.	15,2444	14,5463	14,4236	13,6679	14,2831	15,7892	15,0348
5.	15,1658	14,1995	14,2594	14,1456	14,2017	15,8035	15,3911
6.	15,1467	13,9061	14,4831	14,0885	14,3797	15,7874	15,0866
7.	15,1952	14,3327	14,5049	14,3967	14,1514	15,8695	14,9391
8.	15,2274	14,0881	14,4780	13,6836	13,9737	15,8007	15,6530
9.	15,1887	14,2135	14,3850	13,8997	14,1998	15,6358	15,3426
10.	15,3103	14,1475	14,3999	13,8043	14,2228	15,6035	15,2150
Ø (g)	15,2181	14,1930	14,4399	14,0432	14,3220	15,7925	15,2065
d_b (g/ml)	0,6087	0,5677	0,5776	0,5617	0,5729	0,6317	0,6083

Tab. 6 Vlastnosti velikostních frakcí granulátu sorbitolu s přidavkem stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 0,5 %.

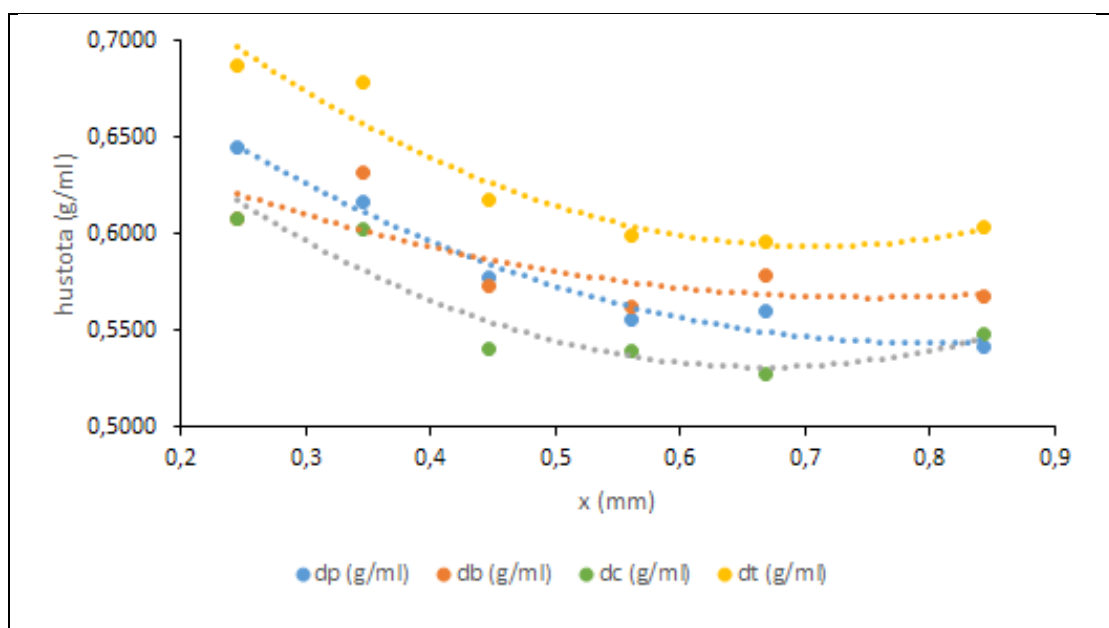
x (mm)	AOR (°)	d _p (g/ml)	d _b (g/ml)	d _c (g/ml)	d _t (g/ml)	CI	HR
0,245	34,4	0,6398	0,6120	0,6120	0,6878	11.02	1.12
0,346	34,8	0,6295	0,6250	0,6127	0,6784	9.68	1.11
0,447	36,3	0,5841	0,6040	0,5450	0,6341	14.11	1.16
0,561	37,7	0,5628	0,5550	0,5198	0,5893	11.80	1.13
0,669	38,1	0,5670	0,5700	0,5208	0,5886	11.51	1.13
0,843	37,9	0,5651	0,5690	0,5637	0,6184	8.85	1.10
WGMS	35,9	0,6520	0,6280	0,5917	0,6964	15.03	1.18



Obr. 5 Závislost hustot na velikosti částic pro granulát sorbitolu s přidavkem stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 0,5 %.

Tab. 7 Vlastnosti velikostních frakcí granulátů sorbitolu s přidavkem stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 1,0 %.

x (mm)	AOR (°)	d _p (g/ml)	d _b (g/ml)	d _c (g/ml)	d _t (g/ml)	CI	HR
0,245	34,6	0,6449	0,6080	0,6083	0,6868	11,44	1,13
0,346	34,7	0,6170	0,6320	0,6024	0,6789	11,20	1,13
0,447	36,2	0,5775	0,5730	0,5400	0,6173	12,53	1,14
0,561	37,5	0,5557	0,5620	0,5397	0,5988	9,92	1,11
0,669	37,9	0,5601	0,5780	0,5277	0,5956	11,39	1,13
0,843	38,3	0,5410	0,5680	0,5476	0,6035	9,20	1,10
WGMS	35,4	0,6454	0,6090	0,6006	0,7008	14,29	1,17

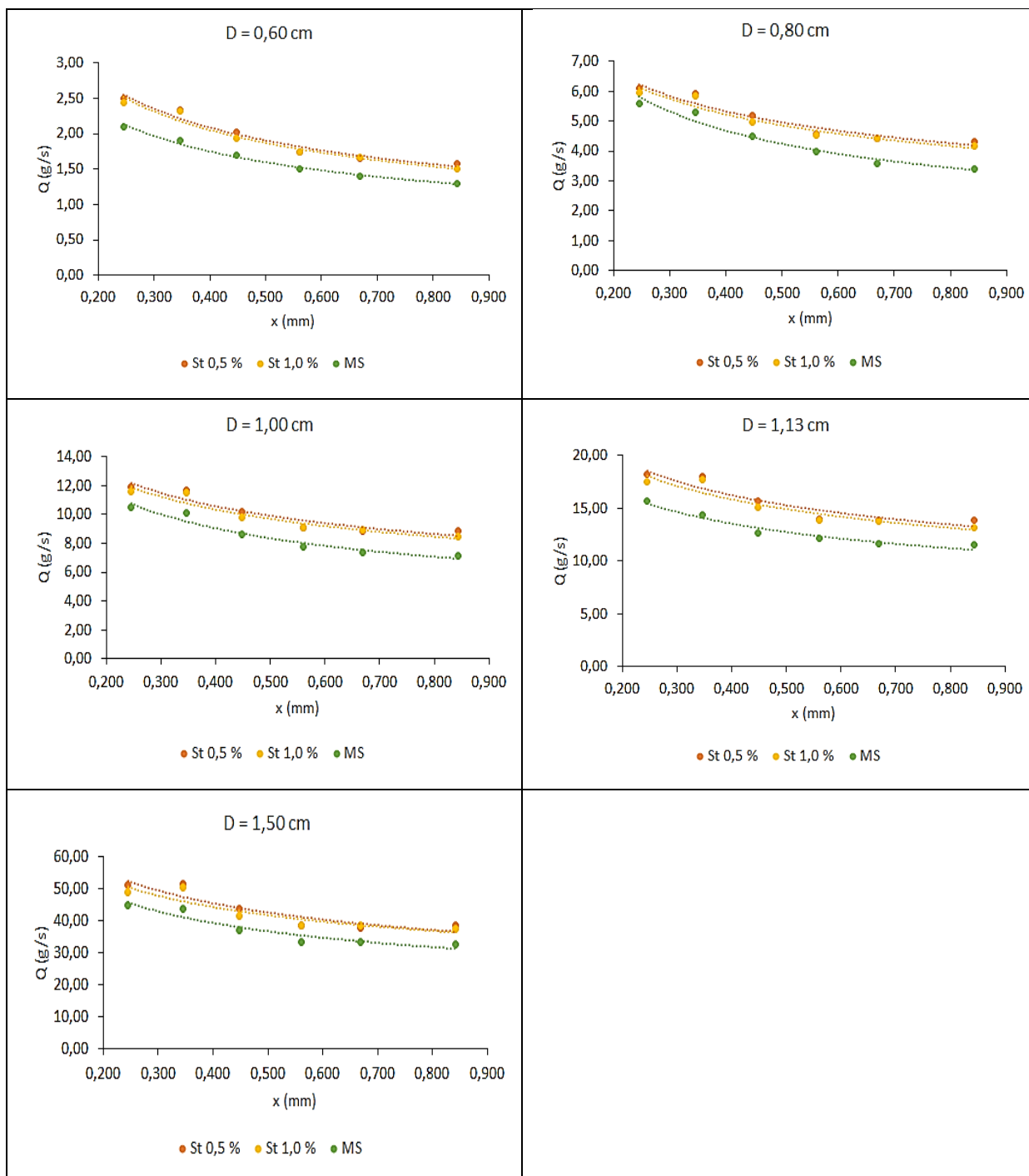


Obr. 6 Závislost hustot na velikosti částic pro granulát sorbitolu s přidavkem stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 1,0 %.

Tab. 8 Závislost rychlosti sypaní Q (g/s) granulátu sorbitolu bez stearanu hořečnatého (MS) a s přidavkem stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 0,5 % a 1,0 % na velikosti částic x (mm).

	D (cm)														
	0,60			0,80			1,00			1,13			1,50		
x (mm)	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*
0,245	2,49	2,44	2,10	6,09	5,96	5,60	11,93	11,60	10,50	18,18	17,54	15,70	51,02	49,02	45,00
0,346	2,33	2,32	1,90	5,90	5,85	5,30	11,71	11,52	10,10	17,99	17,73	14,40	51,55	50,51	43,90
0,447	2,03	1,94	1,70	5,17	4,95	4,50	10,20	9,80	8,60	15,67	15,06	12,60	43,86	41,67	37,30
0,561	1,74	1,74	1,50	4,55	4,54	4,00	9,11	9,09	7,80	13,97	13,89	12,10	38,76	38,46	33,60
0,669	1,66	1,66	1,40	4,42	4,41	3,60	8,87	8,90	7,40	13,81	13,74	11,60	37,88	38,46	33,30
0,843	1,57	1,51	1,30	4,33	4,15	3,40	8,88	8,46	7,10	13,85	13,19	11,50	38,46	37,59	32,50

*výsledky převzaty z DP Azar²⁹

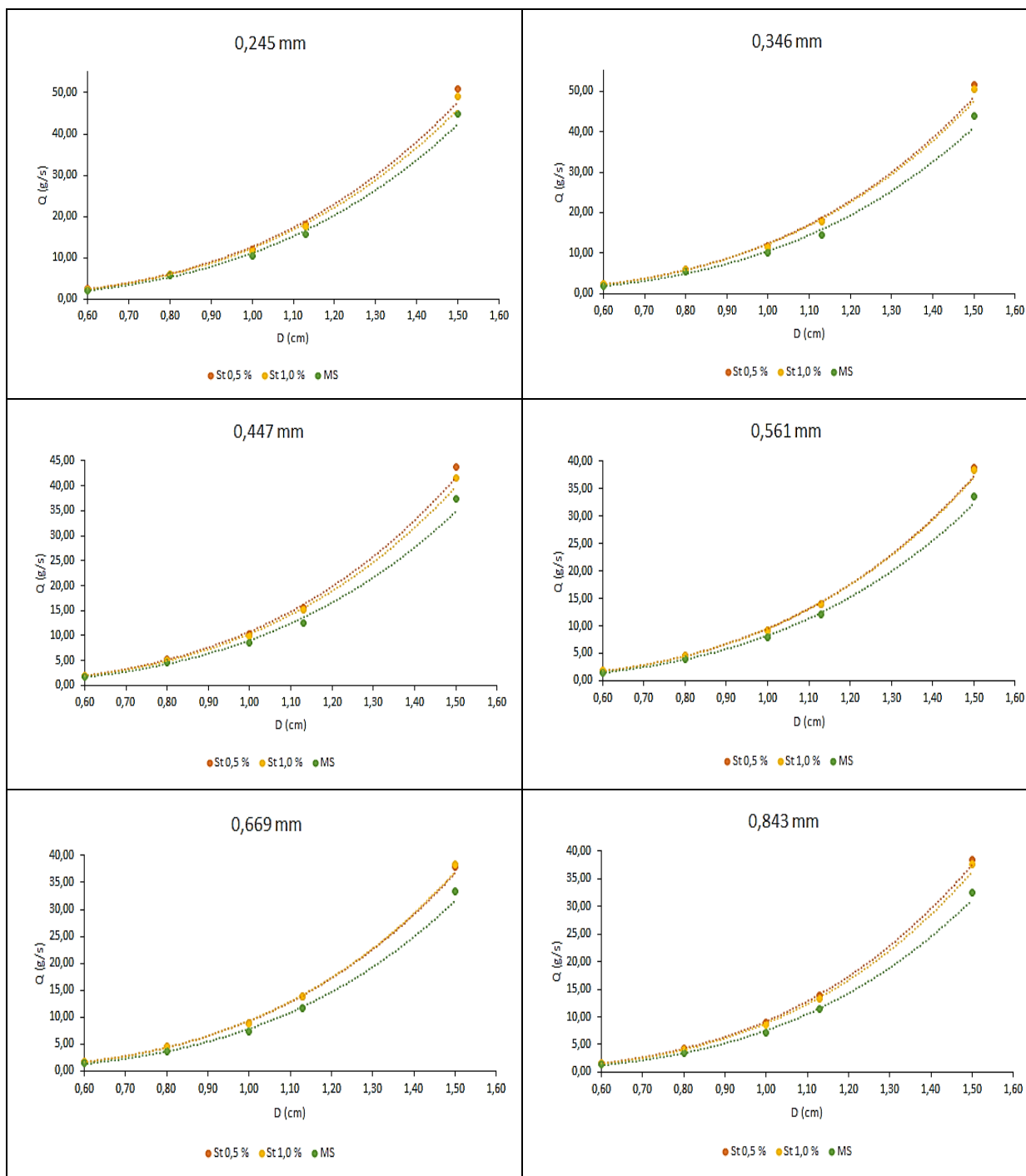


Obr. 7 Závislost rychlosti sypání Q (g/s) pro granulát sorbitolu s přidavkem stearanu hořečnatého (St) 0,5 % a 1,0 % a bez stearanu hořečnatého (MS) na velikosti částic x (mm).

Tab. 9 Závislost rychlosti sypaní Q (g/s) granulátu sorbitolu bez stearanu hořečnatého (MS) a s přidavkem stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 0,5 % a 1,0 % na velikosti otvoru D (cm)

D (cm)	x (mm)																	
	0,245			0,346			0,447			0,561			0,669			0,843		
	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*	St 0,5 %	St 1,0 %	MS*
0,60	2,49	2,44	2,10	2,33	2,32	1,90	2,03	1,94	1,70	1,74	1,74	1,50	1,66	1,66	1,40	1,57	1,51	1,30
0,80	6,09	5,96	5,60	5,90	5,85	5,30	5,17	4,95	4,50	4,55	4,54	4,00	4,42	4,41	3,60	4,33	4,15	3,40
1,00	11,93	11,60	10,50	11,71	11,52	10,10	10,20	9,80	8,60	9,11	9,09	7,80	8,87	8,90	7,40	8,88	8,46	7,10
1,13	18,18	17,54	15,70	17,99	17,73	14,40	15,67	15,06	12,60	13,97	13,89	12,10	13,81	13,74	11,60	13,85	13,19	11,50
1,50	51,02	49,02	45,00	51,55	50,51	43,90	43,86	41,67	37,30	38,76	38,46	33,60	37,88	38,46	33,30	38,46	37,59	32,50

*výsledky převzaty z DP Azar²⁹



Obr. 8 Závislost rychlosti sypaní Q (g/s) pro granulát sorbitolu s přidavkem stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 0,5 % a 1,0 % a bez stearanu hořečnatého (MS) na velikosti otvoru násypky D (cm).

Tab. 10 Parametry rovnice Jones-Pilpel pro granulát sorbitolu s přidavkem 0,5 % stearanu hořečnatého (St) pro velikost otvoru D (cm) 0,6 – 1,5.

x (mm)	d_b (g/ml)	A	n	r²	Δ (%)
0,245	0,6122	1,0533	3,2787	0,9978	4,31
0,346	0,6251	1,0650	3,3602	0,9980	4,15
0,447	0,6035	1,1004	3,3367	0,9985	3,61
0,561	0,5546	1,1128	3,3670	0,9991	2,91
0,669	0,5696	1,1293	3,3990	0,9993	2,47
0,843	0,5688	1,1284	3,4722	0,9996	2,02
MSST	0,6275	1,0786	3,3659	0,9982	4,02

Tab. 11 Parametry Jones-Pilpel rovnice pro granulát sorbitolu s přidavkem 1,0 % stearanu hořečnatého (St) pro velikost otvoru D 0,6 – 1,5 cm.

x (mm)	d_b (g/ml)	A	n	r²	Δ (%)
0,245	0,6122	1,0533	3,2787	0,9978	4,31
0,346	0,6251	1,0650	3,3602	0,9980	4,15
0,447	0,6035	1,1004	3,3367	0,9985	3,61
0,561	0,5546	1,1128	3,3670	0,9991	2,91
0,669	0,5696	1,1293	3,3990	0,9993	2,47
0,843	0,5688	1,1284	3,4722	0,9996	2,02
MSST	0,6275	1,0786	3,3659	0,9982	4,02

9 Diskuse

Při zpracování prášků do pevných a kapalných lékových forem je významná jejich sypnost. Pro charakterizaci tokových a konsolidačních vlastností prášku se nejčastěji využívá sypného úhlu, indexu stlačitelnosti (CI), Hausnerova poměru (HR) a rychlosti sypání. Právě kluzné látky se využívají ke zdokonalení těchto vlastností, v mém případě se jedná o stearan hořečnatý. Cílem přídavku kluzné látky je zajistit plynulou a rovnoměrnou sypnost kvůli hmotnostní stejnoměrnosti a odpovídajícím vlastnostem granulátu.

V této diplomové práci jsou studovány sypné a konsolidační vlastnosti granulátu připraveného vlhkou granulací sorbitolu (WGMS) a jeho velikostních frakcí získaných síťováním a jejich ovlivnění přídavkem kluzné látky stearanu hořečnatého (ST) v koncentraci 0,5 % a 1,0 %.

Sítová analýza

Na základě metody mechanického prosévání pomocí přístroje Retsch AS 200 byly částice vzorku granulátu sorbitolu (Merisorb 200) rozděleny do velikostních frakcí pomocí sít v rozmezí od 0,200 mm do 0,710 mm. Výsledky sítové analýzy vzorku granulátu sorbitolu (WGMS) vyjádřené jako histogram (Obr. 1) jsou dokumentovány v tabulce (Tab. 1). Je patrné, že distribuce má bimodální charakter s největším zastoupením velikostní frakce 0,346 mm a 0,843 mm.

Na obrázku (Obr. 2) je uvedena kumulativní závislost četnosti velikostních frakcí (%). Pomocí logaritmicko-normální pravděpodobnostní sítě jsem určil hodnotu $x_{50} = 0,220$ mm jako medián velikosti pro 50% kumulativní četnost, $x_{90} = 0,660$ mm jako rozměr, který odpovídá 90% kumulativní četnosti částic, tj. podsítnému.

Pro další hodnocení a zpracování výsledků jsem jednotlivé frakce označil velikostí částic x (mm) podle jejich geometrického průměru.

Sypný úhel (AOR)

Úhel sypání (AOR) charakterizuje tokové vlastnosti látek v pevném skupenství a na základě jeho hodnot se posuzuje vhodnost prášku pro farmaceutickou výrobu (Ph. Eur.; 2. 9. 36).³⁰

Při měření AOR pomocí prototypu zařízení se nejprve vytvoří vrstva prášku v základně, na kterou se poté postupně vrství materiál. Tím je zajištěno, že prášek dopadá na vrstvu o stejných vlastnostech a neuplatňuje se vnější tření s materiálem odlišných vlastností (např. teflonová podložka). Navíc, díky velmi malé vzdálenosti mezi násypkou a kuželem nasypaného prášku se zamezuje velkému provzdušnění kužele.

Úhel sypání jsem měřil pro všechny vzorky granulátu a jeho velikostních frakcí ve směsích s přidanou kluznou látkou, jak bylo zmíněno v metodách. Výsledky měření jsou zachyceny v tabulkách Tab. 2 a 3. Z hlediska lékopisné klasifikace (Ph. Eur.; 2. 9. 36)³⁰ má WGMSSt 0,5 % i 1,0 % s rozmezím 34 – 38° tokové vlastnosti dobré až přiměřené.

Na Obr. 3 a 4 je zachycena závislost AOR na velikosti částic frakcí granulátu s odlišením pro přidavek 0,5 % nebo 1,0% stearanu hořečnatého (St). Je zřejmé, že s rostoucí velikostí částic roste i AOR. Lze usoudit, že AOR začíná být od velikostní frakce 0,561 mm u WGMSSt 0,5 % postupně ustálený, případně se mírně zvyšuje (WGMSSt 1,0 %).

Závislost sypného úhlu (AOR) na velikosti částic lze popsat polynomickou rovnicí s koeficientem determinace $R^2 = 0,9446$ pro 0,5 % stearan hořečnatý a koeficientem determinace $R^2 = 0,9432$ pro 1,0 % stearan hořečnatý, kde x znamená velikost částic (mm).

$$AOR = -14,151x^2 + 22,139x + 29,401 \quad (10)$$

$$AOR = -8,7242x^2 + 16,573x + 30,622 \quad (11)$$

Zjištěný vliv velikosti částic na AOR je prakticky shodný s výsledky zjištěnými pro granulát bez kluzné látky.²⁹ Lze usoudit, že přidavek stearanu hořečnatého nemá na AOR granulátu připraveného vlhkou granulací žádný vliv. Rovněž Mezi hodnotami sypného úhlu granulátu s přídavkem 0,5 % nebo 1,0 % stearanu hořečnatého nebyly pozorovány žádné rozdíly, což vede k závěru, že tyto koncentrace stearanu hořečnatého sypný úhel granulátu sorbitolu neovlivňují.

Sypná hustota

Měření sypné hustoty jednotlivých velikostních frakcí vzorků granulátu sorbitolu se stearanem hořečnatým (WGMSSt) v obou koncentracích 0,5 % a 1,0 % jsem prováděl ve Scottově volumetru. Výsledky sypné hustoty jsou dokumentovány v tabulkách Tab. 4 a 5.

Na jejich základě lze obecně usoudit, že s rostoucí velikostí částic sypná hustota klesá. Vyšší hodnoty pro největší velikostní frakci mohly být ovlivněny použitým sítkem 2 mm na rozdíl od ostatních frakcí, u nichž bylo použito sítko 1 mm. Mezi sypnou hustotou granulátů bez přídavku kluzné látky²⁹ nebo s přídavkem 0,5 % nebo 1,0 % stearanu hořečnatého nebyly pozorovány výrazné rozdíly.

Sypná a setřesná hustota v odměrném válci

Mechanickým setřesením vzorku granulátu v odměrném válci pomocí přístroje TAPPED DENSITY TESTER se dosáhne zvýšené sypné hustoty neboli hustoty setřesné. Vzájemné působení mezi částicemi má vliv na sypné a tokové vlastnosti prášku, proto může být srovnání sypné a setřesné hustoty důležité.

Setřesnou hustotu d_t jsem vypočítal z rovnice (5) s využitím sypného a setřesného objemu prášku. Vypočítanou hustotu jsem použil pro určení indexu stlačitelnosti (CI) a Hausnerova poměru (HR) pomocí rovnic (7) a (8). Výsledky jsou dokumentovány v tabulkách Tab. 6 a 7. Oba indexy mají význam v charakterizaci stlačitelnosti a tokových vlastností prášků.

Index stlačitelnosti u WGMSSt 0,5 % se pohyboval v rozmezí 8,85 – 14,11, což koresponduje s výbornými (1-10) a dobrými (11-15) tokovými vlastnostmi (Ph. Eur.; 2. 9. 34).²⁷ S tím korespondují i výsledky Hausnerova poměru v rozmezí 1,10 – 1,16, což odpovídá výborným (1,00-1,11) a dobrým (1,12-1,18) tokovým vlastnostem. U směsi WGMSSt 1,0 % se index stlačitelnosti pohyboval v rozmezí 9,20 – 12,53 a Hausnerův poměr 1,10 – 1,14, což obdobně koresponduje s výbornými a dobrými tokovými vlastnostmi. Nebyly pozorovány rozdíly mezi vlastnostmi obou směsí.

V rámci experimentu byly studovány 3 různé typy sypné hustoty (g/ml): sypná hustota z kužele, sypná hustota ve Scottově volumetru a sypná hustota v odměrném válci (d_p , d_b a d_c). Sypnou hustotu v odměrném válci d_c jsem určil z rovnice (6). Z vypočítaného

objemu kužele V (ml) pomocí rovnice (2) a z jeho hmotnosti m (g) jsem z rovnice (3) určil sypnou hustotu kužele d_p (g/ml). Výsledky jsou dokumentovány v tabulkách Tab. 6 a 7.

Obrázky Obr. 5 a 6 ukazují, že s rostoucí velikostí částic se sypné hustoty snižují. U sypné hustoty d_b , která byla stanovena pomocí Scottova volumetru jsme předpokládali, že díky provzdušnění bude hustota nižší, zatímco sypná hustota d_p , určená z objemu a hmotnosti kužele bude nejvyšší, protože při pomalém vrstvení nedochází k velkému provzdušnění. Výsledky však tyto předpoklady nepotvrdily; bylo zjištěno, že mezi hustotami není významný rozdíl a obě hodnoty jsou poměrně vyrovnané.

Porovnal jsem také hodnoty sypné hustoty d_c (g/ml), kterou jsem zjistil pomocí odměrného válce z objemu před sklepaním V_0 . Hodnoty jsou nejnižší, ale vzhledem k obtížnému rovnoměrnému vrstvení v odměrném válci a možným nepřesnostem při odečtu, především u větších velikostních frakcí (0,669 mm a 0,843 mm) mohou výsledky měření být mírně zkreslené. Výsledky odpovídají granulátu bez kluzné látky.²⁹ Ze setřesného objemu V_{1250} bylo možné určit setřesnou hustotu d_t (g/ml). Působením několikanásobného setřesení v odměrném válci byly mezičásticové prostory nízké, proto je setřesná hustota nejvyšší.

Při srovnání hustot granulátu bez kluzné látky²⁹ a po přidavku 0,5 % a 1,0 % stearanu hořečnatého, jsou hodnoty všech hustot u WGMSSt v obou koncentracích mírně vyšší.

Rychlost sypání

Stanovení rychlosti sypání bylo provedeno metodou vytékání otvorem z kónické nerezové násypky. Měřil jsem čas (s) potřebný k vysypání 50,0 g granulátu. Podmínkou měření je dosažení rovnoměrného toku bez poruch.

Studoval jsem vliv velikosti částic, vliv velikosti otvoru a vliv stearanu hořečnatého v obou koncentracích 0,5 % a 1,0 % na rychlost sypání Q (g/s) pro WGMS. Výsledky jsem porovnal s hodnotami zjištěnými pro granulát bez kluzné látky.²⁹

Ve studovaném rozmezí velikostních frakcí granulátu $x = 0,245$ až $0,843$ mm rychlost sypání s rostoucí velikostí částic klesá. Studium závislosti rychlosti sypání na velikosti částic sorbitolu bylo zjištěno, že rychlost sypání do určitého rozměru částic roste³¹, pak dochází k ustálení a rychlost začne postupně klesat. V případě sorbitolu³¹ a jeho

granulátu²⁹ se tak děje přibližně u velikostní frakce 0,245 mm. Tato závislost byla zjištěna i po přidavku stearanu hořečnatého v obou koncentracích 0,5 % a 1,0 %. To je v souladu s literárními poznatky.³²

Výsledky jsou ilustrovány na Obr. 7. Závislost Q (g/s) na x (mm) lze charakterizovat mocninnou rovnicí v obecném tvaru

$$Q = a \cdot x^b \quad (12)$$

s koeficienty determinace R^2 v rozmezí 0,8526 – 0,9659 pro granulát sorbitolu (WGMS) s přidavkem 0,5% stearanu hořečnatého (St) a v rozmezí 0,8335 – 0,9680 pro granulát sorbitolu (WGMS) s přidavkem 1,0% stearanu hořečnatého (St), kde Q je rychlost sypání, a je parametr rovnice, b je exponent.

Dále jsem se zabýval vlivem velikosti otvoru násypky D (cm) na rychlost sypání. Z literárních údajů je známe, že rychlost sypání se nelineárně zvyšuje s rostoucí velikostí otvoru. Zjistil jsem, že rychlost sypání u všech velikostních frakcích byla ovlivněna přidavkem stearanu hořečnatého. To dokumentují výsledky na Obr. 8, kde jsou srovnány rychlosti sypání studovaných směsí s granulátem bez přidavku St. Jak je patrné, vyšší koncentrace kluzné látky však neznamenala i zvýšení rychlosti sypání. Naopak pro WGMSSt v koncentraci 0,5 % stearanu hořečnatého (St) byla naměřena rychlost sypání vyšší v porovnání s koncentrací 1,0 %. Podobné výsledky byly zjištěny v literatuře.³³ Z toho vyplývá, že při použití kluzných látek je vždy nutné pečlivě hodnotit potřebnou koncentraci.

Jones – Pilpel model

Vztah mezi rychlostí sypání Q (g/s) a průměrem otvoru násypky D (cm) lze popsat mocninnou rovnicí Jones-Pilpel (9)²⁸ s bezrozměrnými parametry A a n (převrácená hodnota exponentu). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách Tab. 10 a 11.

Pro vyjádření přesnosti odhadu jsem pomocí zjištěných parametrů provedl zpětný odhad rychlosti sypání \hat{Q} (g/s) jednotlivými otvory násypky pro jednotlivé velikostní frakce a vypočítal průměrné procentuální odchylky Δ (%). Hodnoty jsou shrnuty v posledním sloupci tabulek Tab. 10 a 11.

Přesnost odhadu rychlosti sypání \hat{Q} (g/s) velikostních frakcí granulátu WGMSSt 0,5 se pohybuje v rozmezí 2,02 – 4,31 % a podobné hodnoty byly zjištěny také pro granulát WGMSSt 1,0 (v rozmezí 2,80 – 4,27 %). Lze říci, že mezi přesností odhadu rychlosti sypání \hat{Q} (g/s) u obou granulátů nejsou výrazné rozdíly. Celková průměrná přesnost pro oba granuláty sorbitolu (WGMS) s přídavkem 0,5 % a 1,0 % stearanu hořečnatého (St) je cca 4%.

10 Závěry

- Sítovou analýzou bylo zjištěno, že distribuce velikosti částic vzorku granulátu sorbitolu (WGMS) má bimodální charakter. Pomocí logaritmicko-normální pravděpodobnostní sítě byla určena hodnota $x_{50} = 0,220$ mm a $x_{90} = 0,660$ mm.
- Přídavek stearanu hořečnatého (St) v koncentraci 0,5 % nebo 1,0 % sypný úhel granulátu sorbitolu (WGMS) neovlivňuje. Granulát sorbitolu (WGMS) v obou koncentracích stearanu hořečnatého (St) s rozmezím $34 - 38^\circ$ má tokové vlastnosti dobré až přiměřené.
- Měřením sypné hustoty d_b bylo zjištěno, že s rostoucí velikostí částic sypná hustota klesá a vliv kluzné látky je nepatrný.
- Index stlačitelnosti u WGMSSt 0,5 % se pohyboval v rozmezí 8,85 – 14,11 a Hausnerův poměr 1,10 – 1,16. U směsi WGMSSt 1,0 % se index stlačitelnosti nacházel v rozmezí 9,20 – 12,53 a Hausnerův poměr 1,10 – 1,14. Obě směsi granulátu sorbitolu (WGMSSt 0,5 % a 1,0 %) signalizují dobré až výborné tokové vlastnosti.
- Studoval jsem 3 různé typy sypné hustoty: sypná hustota z kužele, sypná hustota ve Scottově volumetru a sypná hustota v odměrném válci (d_p , d_b a d_c). Pro všechny platí, že s rostoucí velikostí částic se hodnota sypných hustot snižuje, bez ohledu na metodu, kterou byly určeny (volumetr, odměrný válec, kužel). Mezi hodnotami hustot nebyl zjištěn významný rozdíl.
- Pro setřesnou hustotu d_t platí, že jsou její hodnoty ze čtyř naměřených hustot nejvyšší. Oproti granulátu bez kluzné látky²⁹ jsou hodnoty všech hustot u WGMSSt vlivem přídavku 0,5 % a 1,0 % stearanu hořečnatého (St) mírně zvýšeny.
- Při měření rychlosti sypání Q bylo zjištěno, že v použitém rozmezí velikostních frakcí x rychlost sypání s rostoucí velikostí částic klesá. Závislost lze popsat mocninnou rovnicí. Přídavek stearanu hořečnatého (St) rychlost sypání granulátu sorbitolu (WGMS) zvyšuje. Optimální koncentrace je 0,5%.

- Z mocninné rovnice Jones-Pilpel byl pomocí aktuálních parametrů rovnice zjištěn zpětný odhad rychlosti sypání \hat{Q} s průměrnou přesností Δ cca 4%.

11 Použitá literatura

- ¹ ROWE, R. C. et al. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th Ed., 2012. UK: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association, 1064 s., ISBN 978 0 85711 027 5 (UK) 978 1 58212 169 7 (USA). SHUR, J.: *Sorbitol*. s. 776-779.
- ² JIVRAJ, M., MARTINI, L. G., THOMSON, C. M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2000, 3 (2), s. 58-63. ISSN 1461-5347.
- ³ FLORENCE, A. T., SALOLE, E. G. (Eds.): *Formulation Factors in Adverse Reactions*. 1st Ed., 1990. London: Wright, 134 s., ISBN 0-7236-0923-3. BUNDGAARD H.: *Drug allergy: chemical and pharmaceutical aspects*. s. 23-55.
- ⁴ SHEET, B. S., ARTIK, N., AYED, M. A., ABDULAZIZ, O. F.: Some Alternative Sweeteners (Xylitol, Sorbitol, Sucralose nad Stevia): Review. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 2014, 4 (1), s. 63-70. ISSN 9506-6667.
- ⁵ ROQUETTE PHARMA, k 10. 04. 2016.
<http://www.roquette-pharma.com/neosorb-liquid-sorbitol-dietetic-sweetener-pan-coating-humectant/>
- ⁶ INGREDION, k 10. 04. 2016.
<http://www.ingredion.us/ingredients/na/sorbo-sorbitol-solution-uspfcc-260151.html>
- ⁷ SPI Pharma, k 10. 04. 2016.
<https://www.spipharma.com/products/sorbitol-special>
- ⁸ CHEN, M. - L. et al.: A modern view of excipient effects on bioequivalence: Case study of sorbitol. *Pharm. Res.*, 2007, 24 (1), s. 73-80. ISSN 0724-8741
- ⁹ AYERS, C. S., ABRAMS, R. A.: Noncariogenic sweeteners: Sugar substitutes for caries control. *Dental Hygiene*, 1987, 61 (4), s. 162-167. ISSN 0091-3979.
- ¹⁰ BURGGRAAF, J. et al.: Sorbitol as a marker for drug-induced decreases of variable duration in liver blood flow in healthy volunteers. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2000, 12, (2), s. 133–139. DOI 10.1016/S0928-0987(00)00148-2.
- ¹¹ AUGSBURGER, LARRY H. a HOAG S. W.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 2: Rational Design and Formulation*. 3rd Ed., 2008. New York, NY,

USA: CRC Press, 568 s., ISBN 978-0-8493-9015-9. ARMSTRONG, N. A.: *Lubricants, Glidants, and Antiadherents*. s. 251-267.

¹² ROWE, R. C. et al. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th Ed., 2012. UK: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association, 1064 s., ISBN 978 0 85711 027 5 (UK) 978 1 58212 169 7 (USA). ALLEN Jr, L. V., LUNER, P. E.: *Magnesium Stearate*. s. 457-461.

¹³ SØNDERGAARD, D. et al.: Magnesium stearate given perorally to rats: a short term study. *Toxicology*, 1980, 17 (1), s. 51-55. ISSN 0300-483X

¹⁴ BOYLAND E. et al.: Further experiments on implantation of materials into the urinary bladder of mice. *The British Journal of Cancer*, 1964, 18 (3), s. 575-581.

¹⁵ BILLANY, M. R. et al.: Batch variation of magnesium stearate and its effect on the dissolution rate of salicylic acid from solid dosage forms. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1982, 8 (4), s. 497-511. ISSN 0363-9045.

¹⁶ SWAMINATHAN, V. et al.: Effect of magnesium stearate on the content uniformity of active ingredient in pharmaceutical powder mixtures. *AAPS PharmSciTech*, 2002, 3 (3), s. 27-31. ISSN 1530-9932.

¹⁷ BAUER, K. H., FRÖMMING, K., FÜHRER, C.: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie: Mit einer Einführung in die Biopharmazie*. 7th Ed, 2002. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 504 s., ISBN 3-8047-1825-6.

¹⁸ IVESON, S. M., LITSTER, J. D., HAPGOOD, K., ENNIS, B. J.: Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technology*, 2001, 117 (1-2), s. 3-39. ISSN 0032-5910.

¹⁹ PARK, K.: *Department of Biomedical Engineering*, k 14. 03. 2016.

<http://www.kinam.com/Teaching.html#DrugDelivery>

²⁰ ALLEN, L. V. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 22nd Ed., 2013. London, Philadelphia: Pharmaceutical Press. 2724 s., ISBN: 978 0 85711 0626. SAKR, A. A, ALANAZI, F. K.: *Oral Solid Dosage Forms*. s. 947-976.

²¹ VOIGT, R., FAHR, A.: *Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf*. 11th Ed., 2010. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 746 s. ISBN 978-3-7692-5003-9.

²² AUGSBURGER, LARRY H. a HOAG S. W.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*. 3rd Ed., 2008. New York, NY, USA: CRC Press, 656 s., ISBN 978-084939014-2. CANTOR, S. L. et al.:

Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism, and the Use of Binders. s. 261-277.

²³ BACHER, C., OLSEN, P. M., BERTELSEN, P., SONNERGAARD, J. M.: Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 358 (1-2), s. 69-74. ISSN 0378-5173.

²⁴ PARIKH, D. M. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 2nd Ed., 2005. Boca Raton, Florida, USA: Taylor & Francis Group, 614 s., ISBN 978-0-8247-2647-8. WONG, T. W., CHEONG, W. S., HENG, P. W. S.: Melt Granulation and Pelletization, s. 385-406.

²⁵ CROWLEY, M. M., ZHANG, F. et al.: Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2007, 33 (9), s. 909-926. ISSN 0363-9045.

²⁶ European Pharmacopoeia, 8.0, Strasbourg: The Council of Europe, 2013, Particle-size distribution estimation by analytical sieving (2.9.38), ISBN 9789287165091, Ph. Eur. 8. 8, 2. 9. 38

²⁷ European Pharmacopoeia, 8.0, Strasbourg: The Council of Europe, 2013, Bulk density and tapped density of powders (2.9.34), ISBN 9789287165091, Ph. Eur. 8.8 2. 9. 34

²⁸ JONES, T. M., PILPEL, N.: The flow properties of granular magnesia. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, 18 (7), s. 429-442. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1966.tb07903.x. ISSN: 2042-7158

²⁹ AZAR M.: Flow equation of granules prepared from sorbitol. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 2016. v tisku.

³⁰ European Pharmacopoeia, 8.0, Strasbourg: The Council of Europe, 2013, Powder of flow (2.9.36), ISBN 9789287165091, Ph. Eur. 8. 8, 2. 9. 36

³¹ JONÁŠOVÁ B.: Rovnice sypání. Sorbitol a stearan hořečnatý. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 2015. 50 s.

³² DANISH, F. Q., PARROTT, E. L.: Flow rates of solid particulate pharmaceuticals, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1971, 60 (4), s. 548-554, DOI: 10.1002/jps.2600600407, ISSN 1520-6017.

³³ MORIN, G., BRIENS, L.: The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application, *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14 (3), s. 1158-1168, DOI: 10.1208/s12249-013-0007-5, ISSN 1530-9932.